

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA**



Dr GORICA MALIŠANOVIĆ

**THORACOSCORE BODOVNI SISTEM U
PROCENI OPERATIVNOG RIZIKA NAKON
ANATOMSKE I NEANATOMSKE RESEKCIJE
PLUĆA**

- DOKTORSKA DISERTACIJA -

Mentori:

Prof. dr LJILJANA GVOZDENOVIĆ

Prof. dr IVAN KOPITOVIĆ

NOVI SAD, 2017. GODINE

UNIVERZITET U NOVOM SADU**MEDICINSKI FAKULTET****KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Gorica Mališanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Ljiljana Gvozdenović Prof. dr Ivan Kopitović
Naslov rada: NR	<i>Thoracoscore</i> bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2017
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7/ stranica 117/ slika 7/ grafikona 17/ tabela 31/ referenci 108)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija (grudna hirurgija), anesteziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	video-asistirana torakoskopska hirurgija; forsirani ekspiratorni volumen; torakotomija; procena rizika; plućne neoplazme; intrahospitalni mortalitet; ishod terapije; indikatori zdravstvenog statusa
UDK	616.24-089.163 616.24-089.5-036.8/ -037
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Prema literaturnim podacima poslednjih godina velika pažnja je usmerena ka operativnom riziku i mortalitetu koji su postali najvažniji kriterijumi u ocenama rezultata rada hirurških ustanova, ali i svakog hirurga posebno. Zahvaljujući kompleksnom profilu pacijenata koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama, precizna procena operativnog rizika postaje sve teža. Predikcija ishoda intervencije u najvećoj meri zavisi od preoperativnih faktora rizika. Ipak, neminovno je da i faktori koji su vezani za samu operaciju u određenom stepenu utiču na ishod hirurške intervencije. Shodno tome, dobar model za procenu rizika treba da obuhvati faktore koji će imati najbolju prediktivnu vrednost.

Thoracscore je prvi bodovni sistem razvijen od strane Francuskog udruženja grudnih i vaskularnih hiruga. Zbog nedovoljne primene tokom poslednje decenije i nekonzistentnih rezultata nije došlo do širokog međunarodnog prihvatanja ovog modela i njegove rutinske upotrebe. Ova činjenica ukazuje na nedostake samog modela i potrebu za rekalkibracijom u cilju postizanja bolje saglasnosti između predikcije operativnog rizika i kliničkog stanja bolesnika.

Cilj rada je bio da se ustanovi realna vrednost *Thoracscore* bodovnog sistema u proceni operativnog rizika i mortaliteta nakon anatomskih i neanatomskih resekcija pluća u našim uslovima, i da se utvrdi prediktivna vrednost faktora rizika koji nisu obuhvaćeni *Thoracscore* bodovnim sistemom na ishod grudno-hirurških operacija.

Istraživanje je sprovedeno po tipu prospektivne kliničke studije i obuhvatilo je 957 bolesnika operisanih na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Izvršene hirurške procedure bile su anatomske resekcije (lobektomija, bilobektomija, pneumonektomija, *Sleeve* resekcija, segmentektomija) i neanatomske resekcije pluća (*Wedge* resekcija i druge atipične resekcije).

Thoracscore je izračunat za svakog bolesnika na osnovu devet parametara: godine starosti, pol, ASA skor, dispnea skor, procena opšteg stanja bolesnika, dijagnostička grupa, hitnost operacije, vrsta operacije i

broj komorbiditeta. S obzirom da prediktivna vrednost *Thoracscore* bodovnog sistema u proceni operativnog rizika nije bila adekvatna realnom stanju, regresionom analizom je evaluiran značaj tri nova faktora: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁), reoperacija i hirurški pristup (torakotomija, video-asistirana torakoskopija – VATS). Nakon što je univarijantnom analizom potvrđeno da su ovi faktori nezavisni prediktori operativnog ishoda, originalni *Thoracscore* model je rekalkuliran. Multivarijantnom analizom putem logističke regresije izračunati su novi beta koeficijenti za originalnih devet faktora, kao i za tri nova, te je kreiran lokalni model za procenu operativnog rizika koji je prilagođen našoj populaciji.

Prosečna starosti bolesnika bila je 62 ± 7,52 godina. Većinu uzorka (60,7%) činili su pripadnici muškog pola. Najveći broj resekcija činile su lobektomije (61,4%). Malignitet je bio najučestalija indikacija za operaciju (90,3%). Najveći broj bolesnika imao je 1-2 komorbiditeta (64,3%). Prosečna stopa operativnog rizika na osnovu *Thoracscore*-a (4,7%) bila je veća je od stvarnog (2,9%) intrahospitalnog mortaliteta ($p < 0,01$). Ovaj model je pokazao zadovoljavajuće rezultate jedino u grupi niskog rizika. Predikcija mortaliteta lokalnim modelom za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji se, u statističkom smislu, ne razlikuje od stvarnog mortaliteta ($p = NS$). *Thoracscore* ima dobru diskriminativnu moć, ali

	<p>nezadovoljavajuću kalibrisanost. Shodno tome, <i>Thoracoscore</i> model se može koristiti za stratifikaciju rizika, ali ne i za predikciju mortaliteta. Za razliku, lokalni model je pokazao dobru diskriminaciju i kalibrisanost u našim uslovima.</p> <p>Interni model za procenu rizika bi bio od velike koristi u svakodnevnom kliničkom radu, budući da bi oslikavao realno stanje populacije u kojoj je razvijen i vršio preciznu predikciju operativnog rizika.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP</p>	<p>11.02.2016.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Gorica Mališanović
Mentor: MN	Ljiljana Gvozdenović, M.D., PhD Ivan Kopitović, M.D., PhD
Title: TI	<i>Thoracosc</i> ore scoring system in evaluation of surgical risk following anatomic and non-anatomic lung resection
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 7/ pages 117/ pictures 7/ graphics 17/ tables 31/ references 108)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery (thoracic surgery), anesthesiology
Subject, Key words SKW	Thoracic Surgery; Video-Assisted; Forced Expiratory Volume; Thoracotomy; Risk Assessment; Lung Neoplasms; Hospital Mortality; Treatment Outcome; Health Status Indicators
UC	616.24-089.163 616.24-089.5-036.8/ -037
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>According to the literature data, over the past several years, great attention has been focused on operative risk and mortality which have become the most important criteria in evaluating the results from surgical departments and individual surgeons, as well. Because of complex profiles of patients undergoing surgical interventions, it is becoming more difficult to assess the risk precisely. Prediction of surgical outcomes mostly depends on the preoperative risk factors. However, factors related to the procedure itself effect the surgical outcome to a certain degree. Therefore, a good risk assessment model must contain factors which will have the best predictive value.</p> <p><i>Thoracoscore</i> is the first scoring system developed by the French Association of Thoracic and Vascular</p>

Surgeons. Due to insufficient utilization over the past decade and inconsistent results, this model has not been widely accepted for routine use. This fact indicates that the model lacks certain aspects and needs to be recalibrated in order to achieve better concordance between the predicted operative risk and the clinical state of the patient.

The aim of this study was to determine real value of *Thoracscore* scoring system for estimation of operative risk and mortality following anatomic and non-anatomic lung resections in our settings, and to determine predictive value of factors not included in *Thoracscore* on the outcome of thoracic surgeries.

This prospective study included 957 patients who underwent lung resections at the Thoracic surgery clinic of Institute for Lung Diseases of Vojvodina. Performed surgical procedures were anatomic lung resections (lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy, *Sleeve* resection, segmentectomy) and non-anatomic lung resections (*Wedge* resection and other atypical resections).

Thoracscore was calculated for each patient based on the following nine parameters: age, gender, ASA score, dyspnea score, performance status classification, diagnostic group, urgency of surgery, surgical procedure and number of comorbidities. Because predictive value of *Thoracscore* did not correspond to the actual results, regression analysis was used to evaluate the significance of three new

risk factors: forced expiratory volume in the first second (FEV₁), reoperation, and surgical approach (thoracotomy, video-assisted thoracoscopy – VATS). After univariate analysis confirmed that these three factors are independent predictors of operative risk, the original *Thoracscore* model was recalibrated. With the use of multivariate analysis by logistic regression, new beta coefficients were calculated for the original nine parameters, as well as for the new three, and consequently a local model for surgical risk assessment that is adapted to our population was created.

Average age of patients was 62 ± 7.52 years. Most of the patients were males (60.7%). Lobectomies constituted the largest number (61.4%) of performed surgeries. The most common indications for surgery were malignant causes (90.3%). Most frequently, patients had 1-2 comorbidities (64.3%). Mean operative risk based on *Thoracscore* (4.7%) was greater than the actual intrahospital mortality (2.9%) ($p < 0.01$). This model had adequate results only in the low risk group of patients. Predicted mortality by the local model was not statistically different from the actual mortality ($p = \text{NS}$). *Thoracscore* had good discriminative ability, but inadequate calibration. Because of this, *Thoracscore* model can be used for risk stratification, but not for mortality prediction. On the other hand, local model showed good

	discrimination and calibration in our population. Therefore, an internal model for risk assessment would be of great use in everyday clinical practice because it would reflect the real state of the population in which it was developed, predicting the risk more precisely.
Accepted on Senate on: AS	11.02.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member: member:


Mojim roditeljima


Zahvalnica

Neizmernu zahvalnost dugujem mentorici, Prof. dr Ljiljani Gvozdenović, koja je svih ovih godina usmeravala moje naučne i stručne aspiracije, koja mi je bezuslovno pružala dragocene savete i podršku, i koja je oblikovala moj razvoj još od studentskih dana. Hvala joj što mi je bila nezamenjiv saputnik i iskren prijatelj kroz vlastite putešestvije sveta medicine i nauke.

Iskrenu zahvalnost dugujem i mentoru, Prof. dr Ivanu Kopitoviću, koji mi je ukazao bezuslovno poverenje i spremnost na zajednički rad. Njemu zahvaljujem na vremenu, razumevanju i podstreku tokom celokupnog perioda izrade doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Dejanu Đuriću koji je bio bezizostavna karika u realizaciji ove doktorske disertacije. Hvala mu što je prepoznao moje ideje i pružio podršku u ključnim momentima.

Veliku zahvalnost dugujem svim zaposlenima na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine sa kojima sam sticala prva znanja iz oblasti grudne hirurgije i anesteziologije, svim profesorima od kojih sam mnogo toga naučila, a pogotovo Prof. dr Bogoljubu Mihajloviću čiji konstruktivni saveti su oblikovali ovu disertaciju, kao i kolegama i izvanrednim prijateljima koji su me verno pratili, i koji su, znajući ili ne, doprineli završetku ove disertacije.

Jedinstvenu zahvalnost želim da uputim svom suprugu koji je svaki težak trenutak oplemenio svojom ljubavlju, koji mi je bio oslonac i snaga na putu ka ostvarenju cilja, i koji bezuslovno veruje u moje ambicije i snove.

Na kraju, volela bih da izrazim zahvalnost svojim roditeljima. Oni su bili i ostali moj izvor bezrezervne i neiscrpne ljubavi i podrške. Hvala im što su mi dali krila da letim ka svojim snovima i što su me naučili i podsticali da razmišljam široko, gledam daleko, postupam dobronamerno i koračam stalozeno i smireno. Uvek uz mene i za mene, oni su ti koji označavaju lični pečat mog bitisanja i koji svaki moj uspeh čine kompletnim. Ovaj rad i celokupan dosadašnji uspeh predstavlja rezultat njihove bezgranične ljubavi.

Gorica Mališanović

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Razvoj bodovnih sistema u medicini	4
1.1.1. Bodovni sistemi u grudnoj hirurgiji.....	8
1.2. Zašto procenjivati rizik	10
1.3. Statistička obrada podataka pri kreiranju modela bodovnog sistema.....	13
1.3.1. Dizajniranje modela.....	14
1.3.2. Regresiona analiza.....	16
1.3.3. Logistička regresija	18
1.4. Presentacija podataka	22
1.5. <i>Thoracscore</i> model za procenu i stratifikaciju operativnog rizika.....	23
1.6. Značaj bodovnog sistema u grudnoj hirurgiji.....	27
1.7. Hirurške resekcije pluća u grudnoj hirurgiji	30
1.7.1. Anatomske resekcije.....	34
1.7.2. Neanatomske resekcije.....	36
1.7.3. Hirurški pristup: torakotomija i video-asistirana torakoskopija.....	37
1.8. Ishod lečenja u grudnoj hirurgiji	40
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	42
2.1. Ciljevi.....	42
2.2. Hipoteze	43
3. METODOLOGIJA RADA	44
3.1. Uzorak.....	44
3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju	45
3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju	45
3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije	45
3.5. Statističke analize.....	46
3.6. Preoperativna procena stanja bolesnika.....	48
3.7. Prikupljanje podataka	49
3.7.1. Parametri <i>Thoracscore</i> modela	49

3.7.2. Stratifikacija rizika	53
3.7.3. Operativne tehnike kod resekcije pluća.....	54
4. REZULTATI.....	56
4.1. Prediktivni faktori rizika i uzorak.....	56
4.1.1. Godine starosti.....	56
4.1.2. Pol	58
4.1.3. Vrsta resekcije.....	59
4.1.4. Vrsta operacije	60
4.1.5. ASA skor	62
4.1.6. Procena opšteg stanja bolesnika.....	63
4.1.7. Dispnea skor	64
4.1.8. Hitnost operacije.....	65
4.1.9. Dijagnostička grupa	66
4.1.10. Komorbiditeti	67
4.2. Mortalitet: očekivani i stvarni	69
4.2.1. Predikcija mortaliteta <i>Thoracoscore</i> modelom	71
4.3. Faktori rizika koji nisu uključeni u <i>Thoracoscore</i> model	74
4.3.1. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi	74
4.3.2. Hirurški pristup.....	76
4.3.3. Reoperacija.....	77
4.4. Prediktori operativnog rizika	78
4.5. Lokalni model za procenu rizika u grudnoj hirurgiji.....	81
4.6. Validacija modela	84
4.6.1. Diksriminativna moć modela	84
4.6.2. Kalibrisanost modela.....	85
5. DISKUSIJA	87
6. ZAKLJUČCI	103
7. LITERATURA	104

1. UVOD

Prema literaturnim podacima poslednjih godina velika pažnja je usmerena ka operativnom riziku i postoperativnim komplikacijama koji su postali najvažniji kriterijumi u ocenama rezultata rada hirurških ustanova, ali i svakog hirurga posebno. Zahvaljujući kompleksnom profilu bolesnika koji se podvrgavaju hirurškim intervencijama, precizna preoperativna procena rizika postaje sve teža. Predikcija ishoda intervencije u najvećoj meri zavisi od preoperativnih faktora rizika. Ipak, neminovno je da i faktori koji su vezani za samu operaciju u određenom stepenu utiču na ishod hirurške intervencije. Shodno tome, dobar model za procenu i stratifikaciju operativnog rizika treba da obuhvati faktore koji će imati najbolju prediktivnu vrednost.

Savremena medicina bavi se ne samo dijagnostikom, preventivom i terapijom fizičke i psihičke bolesti čoveka, već danas obuhvata i mnoge druge aspekte ljudskog delovanja, kao što su organizacija, selekcija kadrova, finansijski menadžment, uticaj industrije itd. Savremenom društvu se nameće potreba za pronalaženjem boljih i savremenijih metoda visoke tačnosti i osetljivosti koji će se svakodnevno koristiti za procenu operativnog rizika i mortaliteta, radi što bolje odluke prilikom izbora terapijskog modaliteta, a sve sa jednim ciljem – unapređenjem pruženih zdravstvenih usluga koje bi vodile poboljšanju zdravstvenog stanja lečenih.

Čovekova težnja da sazna potencijalni ishod medicinske intervencije, usko je povezana sa njegovom preokupacijom shvatanja smrti. Mortalitet ili smrtnost je pokazatelj kvaliteta zdravstvenog sistema koji je neretko aktuelna tema u medijima i javnosti. Ipak, ne smemo zaboraviti da pored mortaliteta postoje i drugi pokazatelji

uspeha bilo koje medicinske intervencije, kao što su morbiditet, funkcionalni ishod, dugoročno preživljavanje, period do reintervencije itd.

Kako se populacija bolesnika može značajno razlikovati između institucija i geografskih područja, poređenje apsolutnih brojeva (stopa smrtnosti) ne čini se prikladnim za tzv. *cost-benefit* analizu niti za poređenje rezultata između ustanova. Shodno tome, modeli za procenu rizika često su nailazili na kritička mišljenja jer im je primenljivost bila smanjena na uzorku koji je različit u odnosu na onaj na kom je model razvijen; modeli koji su našli primenu u Sjedinjenim Američkim Državama ne moraju da budu kompatibilni i da daju zadovoljavajuće rezultate kod evropske populacije. Iz ovih razloga razvijeni su različiti modeli za procenu i stratifikaciju rizika kojima su se razlike između posmatranih populacija pokušale ispraviti kako bi se omogućilo realno poređenje ishoda operacija kao i predikcija operativnog rizika (1,2). Ovi modeli zauzimaju značajno mesto u utvrđivanju ishoda operacije u odnosu na preoperativno stanje bolesnika. U relativnom smislu, određuje se težina tj. značaj pojedinih faktora unutar modela kojima se dodeljuje određeni koeficijent (ponderisanje) kako bi se dobila što preciznija procena. Konačno, sabira se vrednost svakog od posmatranih faktora i dobija realan rizik u smislu ishoda (mortalitet, morbiditet, zadovoljstvo, cena itd.) za svakog bolesnika (2). U odnosu na ovu vrednost, bolesnici se svrstavaju u grupe sa niskim, srednjim, visokim ili veoma visokim stepenom rizika (3). Na ovaj način se pruža mogućnost za objektivnijim upoređivanjem rezultata.

Uporedo sa razvojem i ekspanzijom grudne hirurgije, sve aktuelnije postaje i pitanje objektivne procene rezultata operativnog lečenja i to iz više razloga. Korist od modela za procenu i stratifikaciju rizika u medicini, a konkretno u grudnoj hirurgiji, imaju svi

uključeni u zdravstveni sistem. Medicinsko-etički razlozi su povezani sa opravdanošću primene određenih hirurških intervencija u odnosu na rizik, odnosno na smrtnost i postoperativne komplikacije (4). U domenu troškova zdravstvenog sistema koji su u eksponencijalnom rastu, vrlo je važna precizna procena ishoda medicinskih intervencija. Ministarstvo zdravlja i fondovi koji plaćaju zdravstvene usluge dobijaju uvid o broju i težini operacija, ali i kvalitetu rada ustanova, shodno čemu mogu da planiraju resurse (5). Uprava bolnice dobija alat kojim prati sopstveni uspeh kao ustanove, uspeh pojedinaca, te i mogućnost da kategorizuje svaku operaciju shodno riziku (6). Lekaru se pruža mogućnost da poredi svoje rezultate kao i da individualizuje pristup svakom bolesniku shodno težini bolesti. Drugi razlozi su od značaja za bolesnika i njegovu porodicu. Sasvim je razumljiv interes bolesnika da svoje poverenje ukaže ustanovi, odnosno hirurгу, sa već proverenim, visokokvalitetnim rezultatima operativnog lečenja. Upotrebom bodovnih sistema bolesnik i njegova porodica dobijaju objektivne informacije o težini bolesti odnosno riziku vezanom za određenu hiruršku intervenciju. Iz iskustva je poznato da ni jedan grudno-hirurški bolesnik nije jednak u odnosu na težinu bolesti. Iako je naziv operacije isti, brojni su faktori koji uslovljavaju različit tok i ishod hirurškog lečenja. Ovim modelima se pruža mogućnost bolesniku i njegovoj porodici da sagledaju korist i rizik od operacije i da donesu konačnu odluku (4,6).

1.1. Razvoj bodovnih sistema u medicini

Svoj procvat medicina kao nauka doživljava tek početkom XVIII veka, kada počinje njena rapidna ekspanzija. Do tada je tek nekoliko terapijskih metoda bilo u upotrebi za pristup skoro svim poznatim bolestima koje su u tom periodu bile otkrivene. Ti terapijski postupci koristili su se za lečenje najrazličitijih patoloških stanja, od trauma do velikih boginja. Prvi zapisi koji govore o sveobuhvatnoj proceni stanja zdravstvene zaštite vode poreklo iz XIX veka (7). Florens Najtingel (Florence Nightingale), osnivačica sestinstva posebne discipline u oblasti medicinske deontologije, bila je jedan od najstarijih zastupnika i zagovornika prikupljanja i analize podataka. Pažljivim sagledanjem situacije uočila je da stopa smrtnosti varira među bolesnicima koji su bili i onima koji nisu bili hospitalizovani. Primetila je da je stopa smrtnosti manja kod nehospitalizovanih bolesnika, a došla je i do konstatacije da je velika razlika u mortalitetu poredivši različite zdravstvene ustanove. Tako su bolnice u Londonu imale stopu smrtnosti do 90%, dok su bolnice manjeg kapaciteta koje su se nalazile u manje urbanim mestima imale dosta nižu stopu mortaliteta koja se kretala u rasponu između 12 i 15% (7,8). Najtingelova je takođe došla do važnog zapažanja koje se ogledalo u tome da opšta stopa smrtnosti nije relevantan i precizan odraz ishoda, jer su neki pacijenti bivali bolesniji i sa težom kliničkom slikom na prijemu u bolnicu, pa se zbog toga očekivao i veći mortalitet kod njih. Ta saznanja i zapažanja dovela su do toga da započne era procene rizika na osnovu težine kliničke slike.

Ernest Amori Kodman (Ernest Amory Codman), ugledni hirurg iz Bostona, bio je među najznačajnijim i najuticajnijim zagovornicima analize ishoda i utvrđivanja rezultata lečenja u to vreme (9). Dr Kodman je bio veliki prijatelj sa daleko poznatijim

doktorom Harvijem Kušingom (Harvey Cushing), inače američkim neurohirurgom po profesiji i čovekom koji je opisao bolest koja nastaje usled povišene sekrecije adenokortikotropnog hormona (ACTH). U prijateljskom razgovoru dr Kodman i dr Kušing su se opkladili koji od njih dvojice će imati nižu stopu komplikacija pri uvodu u anesteziju. Od tog trenutka objica su bili zainteresovani za analizu ishoda operativnih procedura. Upoređivali su rezultate i vodili zapise u toku anestezije. U tom periodu je nastao prvi intraoperativni zapis o bolesniku, koji je predstavljao osnovu za kasnije Kodmanovo traženje uzorka svih operativnih komplikacija (9,10). On je najpre povezivao konkretne ishode sa intervencijama koje su rađene, a bio je ubeđen da je veliki broj loših ishoda upravo rezultat propusta od strane lekara, odnosno greške koju je lekar napravio, a u potpunosti je zanemario sve uticaje spoljašnjih faktora, faktora okruženja, faktora same intervencije, pa i pacijentovog zdravstvenog stanja.

Dalja istraživanja, upoređivanja i unapređivanja analize ishoda lečenja dešavala su se sredinom XX veka. S obzirom da je u tom periodu bilo mnogo više terapijskih mogućnosti za lečenje tuberkuloze koja je tada bila dominantna, pojavila se ideja o sprovođenju randomiziranih studija, kako bi se na taj način procenili efekti različitih terapijskih protokola lečenja. Jedan od ključnih zagovornika randomiziranih studija po završetku Drugog svetskog rata bio je škotski lekar Arčibald Lemman Kokrejn (Archibald Lemman Cochrane). Zbog njegovih zalaganja za implemetaciju ovih studija sa ciljem pronalaska optimalnih terapijskih pristupa, smatrao se rodonačelinikom i utemeljivačem medicine zasnovane na dokazima (*evidence based medicine*), čija je glavna suština bila da se ishod lečenja unapredi kroz upoređivanje različitih terapijskih

pristupa (11). Stoga je medicina zasnovana na dokazima imala i ima sposobnost da utvrdi uzročno-posledičnu korelaciju.

Zbog kompleksne procene bolesti, ali i zbog procene ishoda lečenja, u poslednjih dvadeset godina došlo je do razvoja velikog broja bodovnih sistema u medicini. Imajući u vidu složenost samog lečenja, ali i stanja bolesnika pre i posle završenog lečenja (medikamentoznog ili hirurškog), razvila se potreba za objektivnom procenom stanja bolesnika. Razvojem i primenom bodovnih sistema omogućeno je kvantifikovanje (stepenovanje) težine stanja obolelog na osnovu anatomske, fiziološke i/ili biohemijske varijabli i svrstavanje u određenu rizičnu grupu (12). Svrtavanje bolesnika u određene rizične grupe predstavlja metod objektivnog poređenja između grupa. Ipak, bodovni sistemi se ne bi smeli samostalno koristiti za procenu rizika i ishoda. Njih treba kombinovati sa kliničkom procenom da bi se dobio pravi uvid u stanje, stepen rizika i verovatnoću preživljavanja (12,13). Dodatno, pomoću bodovnih sistema moguće je u određenoj meri predvideti ishod lečenja, a takođe je omogućeno i planiranje vrste lečenja. U svakodnevnoj praksi u mnogim granama medicine, pored kliničke procene i praćenja, uveliko je dostupna i odmaćena upotreba validnih bodovnih sistema za procenu stanja i preživljavanja bolesnika. Svakodnevno bodovanje bolesnika podrazumeva timski rad i dobro vođenje celokupne dokumentacije.

Uopšteno govoreći, postoji nekoliko tipova bodovnih sistema (12,13) i možemo ih klasifikovati kao sledeće:

1. Anatomske bodovne sisteme

Proučavanjem medicinske dokumentacije, operativnih lista i obdukcioni nalaza, kreirani su anatomske bodovne sisteme. Pomoću ovih bodovnih sistema težina

povrede se procenjuju na osnovu morfologije (izgleda) povređenog organa. Do danas je razvijeno nekoliko anatomske bodovne sisteme, kao što su: Abreviated Injury Scale (AIS), Injury Severity Score (ISS), New Injury Severity Score (NISS) itd.

2. Fiziološki bodovni sistemi

Upotrebom ovih bodovnih sistema meri se odgovor organizma na traumu, operaciju i anesteziju, ali i stres koji je izazvan prethodnim stanjima. Primeri fizioloških bodovnih sistema su: Glasgow Coma Score (GCS), Trauma Score (TS), Revidirani Trauma Score (RTS), akutna fiziološka i hronična procena zdravlja (APACHE I i APACHE II) itd.

3. Anatomsko-fiziološki bodovni sistemi

U skladu sa nazivom, ovi bodovni sistemi nastaju kombinacijom anatomske i fiziološke. S obzirom da su najobuhvatniji, daju i najvalidnije podatke. Postoji više anatomsko-fizioloških bodovnih sistema, kao na primer: bodovni sistem težine traume i povrede (TRISS), karakterizacija težine traume (ASCOT) itd.

1.1.1. Bodovni sistemi u grudnoj hirurgiji

Prvi pokušaji sagledavanja i ocene rezultata operativnog lečenja u hirurgiji nastali su formiranjem Udruženja hirurga u Sjedinjenim Američkim Državama. Od tada do danas, mortalitet i postoperativne komplikacije smatraju se najvažnijim kriterijumima u oceni rezultata rada hirurgskih ustanova, ali i svakog hirurga posebno.

Tokom poslednjih decenija došlo je do znatnog napretka u oblasti grudne hirurgije, a njen procvat omogućio je razvoj tehničkih mogućnosti, usavršavanje hirurgskih procedura, ali i anesteziološke tehnike separatne ventilacije. Uprkos razvoju brojnih bodovnih sistema, danas praktično ne postoje opšte prihvaćeni bodovni sistemi u oblasti grudne hirurgije, niti postoji uopšteni model za procenu operativnog rizika i mortaliteta u grudnoj hirurgiji (ne uključujući operacije jednjaka) (14). Tek početkom XXI veka prepoznata je potreba za kreiranjem uopštenog bodovnog sistema u grudnoj hirurgiji. Tada je od strane Francuskog udruženja grudnih i vaskularnih hirurga po prvi put razvijen i testiran model za procenu rizika u grudnoj hirurgiji, a koji je i danas poznat kao *Thoracscore* (15). U istom vremenskom periodu iz baze podataka Udruženja evropske grudne hirurgije (*European Thoracic Surgery Database*) razvijen je i testiran drugi model poznat kao *European Society Objective Score* (ESOS) (16). Svaki od ovih modela sagledava različit broj faktora od kojih se neki preklapaju. Prediktivna vrednost modela je različita (17), a sama činjenica da postoje dva modela ukazuje na to da ni jedan ni drugi ne daje apsolutno preciznu predikciju rizika. Zbog nedovoljne primene tokom poslednje decenije nije došlo do širokog međunarodnog prihvatanja i rutinske upotrebe ovih modela pri evaluaciji rizika.

Uzimajući u obzir navedeno, činjenica da se procena i stratifikacija rizika u grudnoj hirurgiji za sada u Srbiji još uvek ne primenjuje nije iznenađujuća. Ipak, imajući u vidu

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

da je i naša zemlja članica Svetske zdravstvene organizacije, za očekivati je da se počne sa primenom cilja 16 dokumenta “Zdravlje za sve u 21. Veku” u kome se od zemalja članica traži da uspostave sistem menadžmenta zdravstvenog sektora čiji će program, mere i usluge biti usmereni na zdravstveni ishod. U takve mere upravo spada procena i stratifikacija operativnog rizika.

1.2. Zašto procenjivati rizik

Procena i stratifikacija rizika podrazumeva širok spektar preoperativnog utvrđivanja operativnog rizika na osnovu broja i težine stanja svakog bolesnika posebno, a procenjuju se na osnovu broja i težine rizičnih faktora (1,18). Razni autori u svojim radovima, tragajući za objektivnim kriterijumima za procenu operativnog rizika, su najpre počeli da analiziraju uticaje jednog ili više faktora rizika na ishod hirurškog lečenja. Mnogi faktori su inicijalno predloženi kao prediktori za procenu operativnog rizika i ishoda lečenja. Ipak, da bi se bilo koji faktor razmatrao kao koristan i prihvatljiv on mora da ima nezavisnu statističku povezanost sa ishodom (ili rizikom) (1,15). Na osnovu ovih faktora se utvrđuje očekivani (predviđeni) operativni rizik i upoređuje sa stvarnim (observiranim). Merilo kvaliteta hirurškog rada je razlika između očekivanog i stvarnog rizika, a uspešnost bilo kog modela za stratifikaciju rizika zavisiće od toga koliko je model uspešno “povezao” težinu stanja bolesnika i specifičan ishod lečenja (1,19).

Mnogo je razloga zbog kojih nam je u medicini, a konkretno u grudnoj hirurgiji, potrebna adekvatna procena i stratifikacija rizika, pri čemu je svaki razlog od različitog značaja za korisnike zdravstvenog sistema. Jedan od osnovnih i prvih razloga za procenu i stratifikaciju rizika je povezan sa postavljanjem indikacije za operaciju, odnosno sa kliničkim donošenjem odluke (20). Sve operacije se, gledano sa malo šireg aspekta, rade iz dva razloga. Prvi je da se pomogne bolesniku kako bi se on osećao bolje u odnosu na simptome kliničke slike, dok se drugi razlog, odnosno cilj same intervencije, svodi na to da bolesnik živi kvalitetnije i duže u odnosu na samu prognozu bolesti. Ako mogućnost operativnog lečenja sagledavamo sa stanovišta prisutne simptomatologije,

stratifikacija operativnog rizika, mortaliteta i koristi usled same intervencije ima ogroman značaj prilikom preoperativne pripreme i donošenja odluke da li bolesnika treba operisati ili ne. Međutim, ukoliko indikacije za operaciju postavljamo isključivo na prognozi ishoda iste, od veoma velikog značaja je da se poseduje tačna informacija o potencijalnom riziku, jer je od krucijalnog značaja da operativni rizik mora biti minimiziran u odnosu na rizik koji će nastati kao posledica ukoliko se operativna procedura ne uradi.

Prilikom analiziranja i merenja na kom nivou se nalazi kvalitet zdravstvene zaštite u određenoj ustanovi ili zdravstvenom sistemu, procena i stratifikacija rizika su od velikog značaja u tom pogledu. Dobro sagledavanje potencijalnog rizika uliva poverenje i postavlja standard u pogledu ishoda, nakon što bolesnik bude podvrgnut određenoj operativnoj proceduri.

Iz prethodnih činjenica dobijamo podatke na osnovu kojih možemo meriti ishode različitih operativnih procedura i medicinskih intervencija. Ishodi lečenja se mogu pratiti u određenim institucijama, ali i za svakog hirurga pojedinačno. Mogu se vršiti poređenja između samih institucija, između određenih zemalja, ali i među kontinentima. Praćenje kvaliteta i sagledavanje ishoda intervencija, pogotovo u grudnoj hirurgiji, treba da bude imperativ za sve osobe koje zajedno čine zdravstveni sistem.

Dodatni razlog za procenu i stratifikaciju rizika je direktno povezan sa unapređivanjem zdravstvenih usluga. Na ovaj način bilo bi moguće zakazivati operacije težih bolesnika u periodu kada su operativni rizik i ishod najpovoljniji.

Preoperativna procena rizika ima važan uticaj na poboljšanje kvaliteta lečenja bolesnika, što u krajnjoj instanci smanjuje ukupne troškove lečenja i predstavlja

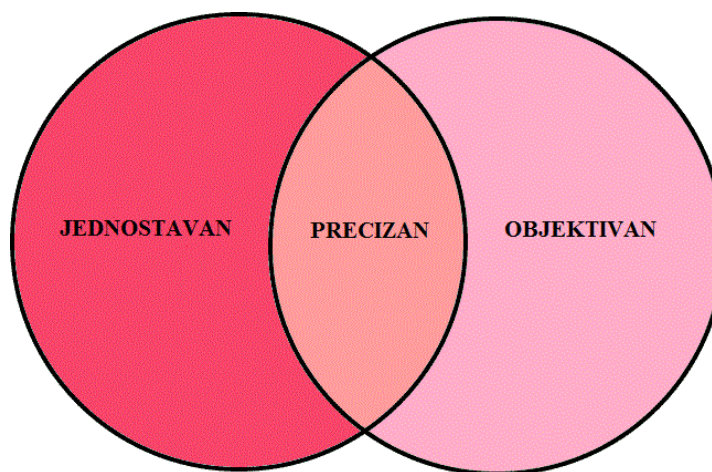
Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

ekonomski benefit za širu društvenu zajednicu (4,6). Ona ukazuje na odnos između potencijalnog rizika i koristi od intervencije. Krajnji ishod operativnog zahvata u smislu mortaliteta i morbiditeta od ogromnog je značaja za samog bolesnika, ali i za njegovu porodicu, lekara i celokupni zdravstveni sistem.

1.3. Statistička obrada podataka pri kreiranju modela bodovnog sistema

Ako posmatramo ishod grudno-hirurške operacije u odnosu na pojedinačnog bolesnika, statistički ishod je u 100% slučajeva pogrešan, neovisno od modela koji se primenjuje. Bolesnik će ili preživeti (100% preživljavanje) ili umreti (100% smrtnost). Stoga možemo zaključiti da nijedan model nije 100% pouzdan za primenjivanje i predikciju ishoda sa apsolutno tačnim rezultatima. Statistički parametri se gotovo uvek koriste za veću grupu bolesnika, jer je pouzdanost i preciznost statističke predikcije direktno proporcionalna sa brojem bolesnika. Što ih je više, rezultati su tačniji i sigurniji, a samim tim je i verodostojnost studije veća (1,21).

Da bismo razvili adekvatan model za praćenje rizika i predikciju ishoda, neophodni su odgovarajući analitički parametri. Ti određeni parametri zasnivaju se na statističkoj analizi veće grupe ljudi, kod koje se poredi više različitih varijabli, svaka za sebe, a ta analiza se označava kao multivarijantna analiza (21,22). Prilikom razvoja modela, neophodno je voditi računa o njegovoj jednostavnosti i lakoj upotrebi, ali da se pri tome ne zanemari njegova preciznost (Slika 1).



Slika 1. Venov dijagram: karakteristike modela bodovnog sistema

Ukoliko ipak poredimo ishod među grupama, a da pri tome analiziramo samo jedan određeni parametar, odnosno varijablu, ta analiza se naziva univarijantna analiza (21), za razliku od prethodno spomenute multivarijantne analize.

Kalibrisanost i diskriminacija su dve odlike koje karakterišu svaki model za procenu rizika (23). Kalibrisanost predstavlja uspešnost određenog modela u predikciji rizika (24,25). Ako se desi da model proceni stepen operativnog rizika na 10%, a stvarni operativni rizik iznosi 9,95%, može se sa apsolutnom sigurnošću reći da je model adekvatno kalibrisan. Međutim, ako se stvarni rizik u značajnoj meri razlikuje i iznosi npr. 60%, tada je evidentno da model nije dobro kalibrisan. Pojam diskriminacije podrazumeva koliko dobro model može da razlikuje bolesnike sa niskim u odnosu na one sa visokim rizikom (23).

1.3.1. Dizajniranje modela

Logistički model (logistička regresija) se koristi kada je zavisna varijabla dihotomna (binarna) (26). Kada se konstruiše logistički regresioni model, prvo se mora odrediti zavisna promenljiva, tj. ishod. Ishod mora biti precizno definisan i lako dostupan iz zdravstvenog informacionog sistema. Lekari se najčešće susreću sa binarnim ishodom, bilo u istraživanjima ili prilikom lečenja bolesnika. Najčešća varijabla koja se koristi za ishod jeste mortalitet zato što se može jasno i nedvosmisleno definisati. Jedina nejasnoća može biti vezana za vremensku odrednicu nastanka smrtnog ishoda. Zbog toga se u praksi najviše koristi intrahospitalni mortalitet, tj. smrtni ishod koji je nastao za vreme bolesnikovog boravka u bolnici (15). Ipak, treba imati u vidu da značajna populacija bolesnika umre brzo nakon otpusta, te da se bolesnici neretko otpuštaju u

teškom stanju u rehabilitacione centre. Tako je moguće steći lažne podatke o realnom uspehu operativnog lečenja.

Da bi se izbeglo skupo i neopravdano sakupljanje velikog broja promenljivih u nadi da će se iskristalisati model koji će funkcionisati, neophodna je timaska saradnja kako bi se utvrdile promenljive koje su, u najvećoj meri, relevantne. U statistici, tačnije regresionoj analizi, poznato je “jedan u deset” pravilo ili “pravilo palca” (26,27). Ovo pravilo služi da se odredi maksimalan broj varijabli u modelu logističke regresije. Prema ovom pravilu, model ne bi trebalo da sadrži više promenljivih od 10% veličine uzorka sa manjom incidencijom posmatranog događaja ili obeležja (27). Na primer, ako imamo uzorak od 1000 pacijenata, kod njih 800 se desio neki događaj, a kod 200 nije, tada je maksimalan broj nezavisnih promenljivih $200/10$, odnosno 20.

Kada se kreira model, mora se voditi računa i o takozvanim združenim promenljivim (*engl. confounding variables*) (28). To su promenljive koje istraživač nije kontrolisao ili eliminisao, narušavajući validnost istraživanja. Do združivanje dolazi kada je jedan prediktor povezan kako sa ishodom tako i sa drugim nezavisnim prediktorom. Na primer, podaci mogu pokazati da radnici u rudnicima uglja imaju veći rizik od nastanka plućnih bolesti u odnosu na opštu populaciju. Ali radnici u rudnicima uglja su neretko i pušači, što, takođe, povećava rizik od plućnih bolesti.

Još jedna činjenica koju treba imati u vidu jeste uticaj intraoperativnih dešavanja u operacionoj sali na rizik koji je određen preoperativno. Kod grudno-hirurških bolesnika, sternotomija, odnosno torakotomija, uvek se navodi kao faktor rizika za perioperativni mortalitet zato što je rizik za nehotično otvaranje torakalne šupljine i/ili povredu intratorakalnih organa veći (29). Međutim, kada je grudni koš otvoren i kada je

postignuta optimalna vizualizacija plućnog parenhima, ishod operacije u najvećoj meri zavisi od komorbiditeta i plućne funkcije (20,30). Poteškoće prilikom torakotomije, produženo trajanje operacije, prolongirana intubacija i patološki nalaz mogu promeniti ishod operacije jer se ne mogu predvideti tokom preoperativne vizite (30,31,32). Zbog ovoga se preporučuje ponovna procena stanja bolesnika prilikom dolaska u jedinicu intenzivne nege.

1.3.2. Regresiona analiza

Da bi se adekvatno razumele statističke metode koje se sastoje od više varijabli, odnosno multivarijantne metode, neophodno je poznavanje osnovnih elemenata statistike. Regresiona analiza je statistička metoda koja se upotrebljava kada je neophodno opisati zavisnost jedne promenljive (zavisna promenljiva – ishod) od broja nezavisnih promenljivih (prediktora) (33,21). Kada govorimo o zavisnoj promenljivoj, ona može biti kontinuirana (npr. dužina boravka u bolnici, krvni pritisak, telesna masa) ili diskretna (npr. mortalitet) (21,22). Nadalje, diskretne promenljive mogu biti dihotome (dve diskretne vrednosti, npr. živ ili mrtav) ili nominalne (višestruke diskretne vrednosti) (22). U matematičkom smislu, ove promenljive mogu imati linearan ili nelinearan odnos.

Regresiona analiza podrazumeva konstruisanje modela kojim se opisuje odnos između zavisne promenljive i broja nezavisnih prediktora (22,33). Model konstruisan regresionom analizom će se pokazati kao koristan jedino ako je u mogućnosti da sa preciznošću predvidi ishod na osnovu značajnih varijabli, tj. faktora rizika, koje su povezane sa njim. Ovim putem se vrši stratifikacija rizika, tj. razlikovanje bolesnika u

Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

odnosu na stepen rizika. Svaki model linearne regresije treba da pruži mogućnost procene očekivanog rizika za svakog bolesnika na osnovu njenih/njegovih karakteristika. Takođe, upotrebom takvog modela moguće je uporediti različite zdravstvene ustanove na bazi odnosa stvarnog i očekivanog mortaliteta.

Tabela 1. 2x2 tabela koja upoređuje očekivani i stvarni dihotomi ishod

	Stvarni ishod		
Očekivani ishod	Umrli	Živi	Ukupno
Umrli	A	B	A+B
Živi	C	D	C+D
Ukupno	A+C	B+D	A+B+C+D

Tabela 2. Definicija indikatora važnih za analizu ishoda

Statistički pojam	Definicija
Stvarno pozitivni slučajevi	A
Lažno pozitivni slučajevi	B
Stvarno negativni slučajevi	D
Lažno negativni slučajevi	C
Prevalencija	$(A+C)/(A+B+C+D)$
Pozitivna prediktivna vrednost (PPV)	$A/(A+B)$
Negativna prediktivna vrednost (NPV)	$D/(C+D)$
Senzitivnost (učestalost tačne pozitivne predikcije)	$A/(A+C)$
Specifičnost (učestalost tačne negativne predikcije)	$D/(B+C)$

Na kraju treba napomenuti i koncept statističke varijanse koji je važan za razumevanje statističkog modelovanja. Ukupna varijabilnost zavisno promenljive može biti objašnjena, tj. varijabilnost pripisana nezavisnim promenljivima koje su uključene u model, i neobjašnjena, tačnije varijabilnost koja nastaje radi faktora koji nisu ispitivani u modelu. Upotrebom koeficijenta determinacija (r^2) moguće je kvantifikovati objašnjenu varijabilnost zavisno promenljive. Upravo se r^2 koristi kao mera odlike jednog linearnog regresionog modela u svetu nauke (33,34).

1.3.3. Logistička regresija

Kada je ishod diskretna vrednost (npr. mortalitet), tada se koristi nelinearna regresiona analiza, tj. logistička regresija (26,27). Kod logističke regresije, predviđena zavisna promenljiva predstavlja funkciju verovatnoće da će bolesnik (subjekat) biti u jednoj od dve kategorije (zdrav/bolestan). Tačnije, jednačina logističke regresije ne vrši direktno predikciju verovatnoće da li indikator ima vrednost 1, ona vrši predikciju logaritam *Odds* (logaritam šansi) da će indikator imati vrednost 1 (26,27). Izgled da se neki događaj desi definiše se kao odnos između verovatnoće da se taj događaj desi i verovatnoće da se ne desi:

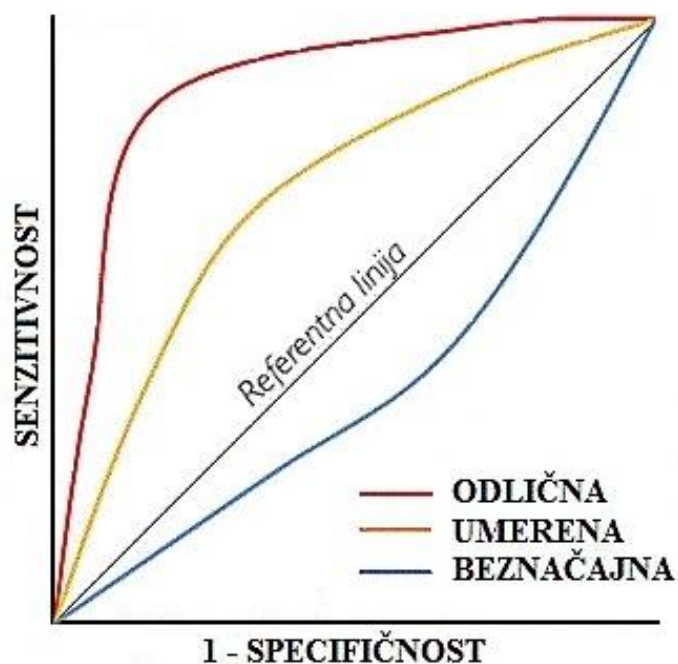
$$Odds (indikator=1) = \frac{verovatnoća (indikator=1)}{1-verovatnoća (indikator=1)}$$

ili

$$Odds (indikator=1) = \frac{verovatnoća (indikator=1)}{verovatnoća (indikator=0)}$$

Odds logaritam se odnosi na prirodan logaritam *Odds* vrednosti. Verovatnoća je ograničena vrednostima 0 i 1, pri čemu je 0,5 neutralna vrednosti (27). Logističke regresione jednačine (modeli) uzimaju u obzir skup linearnih promenljivih koje najbolje iskazuju posmatrani *Odds* logaritam. Kompjuterskom analizom putem brojnih pokušaja i pogrešaka se rešavaju jednačine logističke regresije. Neophodna su brojna testiranja tih jednačina, sve do momenta kada one precizno opisuju rezultate posmatrane pojave. Interakcije se prekidaju tek kada napredak u preciznosti između dve interakcije postane neznačajan (26,27).

Da li je neki logističko-regresioni model uspešan ogleda se u njegovoj diskriminativnoj moći i kalibraciji (23). Procena diskriminativne moći modela vrši se određivanjem *C* indeksa, dok se kalibracija procenjuje Hosmer-Lemeshow statistikom (33-36). *C* indeks (*C – Concordance*) jednak je površini ispod *Receiver Operator Characteristic* (ROC) krive koja se može generisati na bazi senzitivnosti i specifičnosti merenja bilo koje dihotome promenljive (37). Površina ispod ROC krive (engl. *Area under the curve – AUC*) govori o tome kolika je diskriminativna sposobnost datog modela (37,38). Drugim rečima, ukoliko poredimo nasumično odabrane parove povoljnog i nepovoljnog ishoda, možemo pratiti koliko često model povezuje veći rizik (veću učestalost) sa nepovoljnim ishodom (Slika 2). Ako se površina ispod ROC krive približava vrednosti 1, tada test ima dobru diskriminativnu sposobnost, za razliku od situacije kada se površina ispod krive približava vrednosti od 0,5 koja ukazuje na lošu diskriminativnu snagu testa (37,38). Uopšteno, površina ispod krive veća od 0,7 se smatra adekvatnom (Tabela 3).



Slika 2. Odnos između površine ispod ROC krive i diskriminativne moći modela

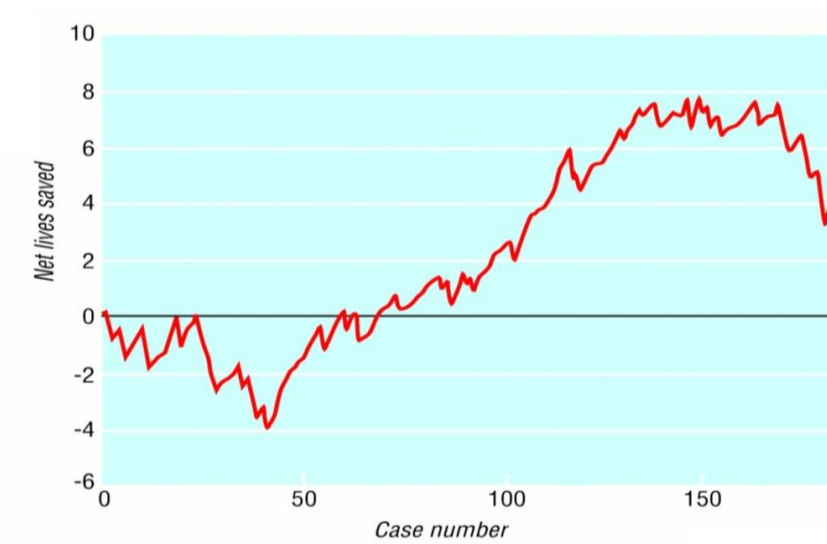
Tabela 3. *Korelacija vrednosti površine ispod ROC krive (C indeks) i nivoa diskriminacije modela*

0,50	Nema diskriminacije (slučajno pogađanje)
0,60	Nizak nivo diskriminacije
0,70	Dobar nivo diskriminacije
0,80	Vrlo dobar nivo diskriminacije
0,90	Odlična diskriminacija
1,00	Apsolutna diskriminacija (nemoguće)

Hosmer-Lemeshow test se koristi za proveru kalibracije nekog modela. Ukoliko logističko regresioni model ima jednu, kontinuiranu promenljivu, vrednosti se grupišu u nekoliko intervala, a potom se koristi Pearsonov Hi kvadrat (χ^2) test (21). U slučaju da postoji nekoliko promenljivih od kojih su neke kontinuiranog karaktera, Hosmer i Lemeshow su predložili alternativni pristup grupisanju podataka, tj. da grupisanje ne zavisi od broja promenljivih (35). Ovim putem vrši se tzv. “*razbijanje*” podataka, ali ne u interval vrednosti kontinuirane promenljive, već u procenjene verovatnoće negrupisanih podataka (21,35). To znači da se podaci sortiraju u odnosu na verovatnoću procenjenu iz konačnog regresionog modela, a potom se grupišu u nekoliko jednakih grupa. Na kraju se koristi statistika slična Pirsonovom Hi kvadrat testu koja je bazirana na posmatranim i očekivanim frekvencama. Ukoliko je razlika između posmatranih i očekivanih frekvenci mala, to znači da je kalibracija dobra (23,24,34).

1.4. Prezentacija podataka

Podaci o ishodu neke intervencije se mogu prezentovati na dva osnovna načina. Prikaz podataka sa stvarnim i očekivanim mortalitetom i intervalom poverenja je najprostiji. Drugi, složeniji način omogućava praćenje trenda, tj. kretanje uspeha, od poboljšanja do pogoršanja, neke intervencije i pre nego što se postigne statistički dozvoljen nivo (39). Na ovaj način moguće je prikazati kumulativni zbir ukupnog rizik-korigovanog mortaliteta u odnosu na urađen broj operacija. Drugim rečima, ovim modelom je moguće prikazati ukupan bilans spašenih života korigovanih u odnosu na rizik, dok se podaci o longitudinalnim performansama mogu prikazati grafički. Dobijena kriva se naziva *variable life adjusted display* kriva tj. VLAD kriva (Slika 3) (39,40). U odnosu na nultu liniju, ishod koji je bolji od očekivanog učiniće da kriva bude iznad nje, dok će lošiji ishod učiniti da linija ima opadajući trend, tj. da bude ispod nulte linije. U hirurgiji se VLAD krive rutinski koriste za posmatranje hirurškog rada, dok je ukupni uspeh hirurga moguće porediti sumarnim prikazom VLAD kriva na jednom dijagramu (39,40).



Slika 3. Primer VLAD (*variable life adjusted display*) krive.

1.5. Thoracscore model za procenu i stratifikaciju operativnog rizika

Uprkos razvoju brojnih bodovnih sistema, danas praktično ne postoje opšte prihvaćeni bodovni sistemi u oblasti grudne hirurgije, niti postoji uopšten model za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji. Potreba za uopštenim bodovnim sistemom u grudnoj hirurgiji prepoznata je od strane Francuskog udruženja grudnih i vaskularnih hirurga koji su razvili i testirali prvi bodovni sistem poznat kao *Thoracscore* (15).

Ovaj model od devet varijabli služi za operativnu procenu rizika bolesnika kod kojih su rađene grudno-hirurške intervencije. Podaci potrebni za nastanak ovog bodovnog sistema prospektivno su prikupljeni u 59 bolnica širom Francuske u periodu od juna 2002. do jula 2005. godine. U specijalno dizajniranu bazu podataka (*Epithor*) detaljno su beleženi podaci o brojnim preoperativnim parametrima od preko 15 000 bolesnika. Dodatno su beleženi i podaci u vezi patohistološkog stejdžinga, vrste limfadenektomije, vrste histološke resekcije, i adjuvantne hemioterapije ili radioterapije. U podacima su takođe zabeležene postoperativne komplikacije i mortalitet (smrt tokom hospitalizacije ili smrt u roku od 30 dana nakon operacije) (15).

Najpre se određivala značajnost za svaki parameter (Hi kvadrat testom za kategorijske parametre, odnosno t testom ili Wilcox-ovom sumom pozicija za kontinuirane promenljive). Relevantni parametri su bili oni koji su imali značajnost veću od granične, $p < 0,2$, i koji su bili prisutni u više od 2% uzorka. Ostali parametri su označeni kao neznačajni i odbačeni su. Svaki put kada je neki parameter bio izbačen, proveravala se stabilnost modela. Na posletku je urađeno testiranje modela koje je

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

obuhvatilo diskriminaciju i kalibraciju (15). Ustanovljeno je devet (15) varijabli koje su značajno povezane sa operativnim rizikom i mortalitetom:

- 1.) Godine starosti
- 2.) Pol
- 3.) ASA skor (engl. *American Society of Anesthesiologists* – ASA score)
- 4.) Procena opšteg stanja bolesnika (definisana od strane Svetske Zdravstvene Organizacije)
- 5.) Dispnea skor (definisana od strane Medicinskog istraživačkog saveta, engl. *Medical Research Council-a*)
- 6.) Hitnost operacije (hitna ili elektivna operacija)
- 7.) Hirurška procedura (pneumonektomija ili druge resekcije pluća)
- 8.) Dijagnostička grupa (benigno ili maligno oboljenje)
- 9.) Broj komorbiditeta

Nakon statističke obrade prikupljenih podataka, određeni su nezavisni prediktivni faktori koji utiču na operativni rizik i mortalitet.

Bolesnici su stratifikovani u 4 nivoa očekivanog operativnog rizika (15) na osnovu *Thoracscore-a*:

1. Grupa niskog rizika: < 1%
2. Grupa srednjeg rizika: 1–3%
3. Grupa visokog rizika: 3–7%
4. Grupa veoma visokog rizika: $\geq 7\%$

Razvijen je tzv. logistički model koji koristi sofisticiranu statistiku (Tabela 4). Za svakog bolesnika, vrednost logističkog *Thoracscore*-a predstavlja operativni rizik koji se dobija iz sledeće formule:

$$\text{Očekivani operativni rizik} = -7.3737 + \text{Sum}(\text{beta}) = e^{(\text{Logit})} / (1 + e^{(\text{Logit})})$$

Nakon što je *Thoracscore* model uveden u praksu, izvršena je njegova validacija u različitim uslovima, a Falcoz i saradnici koji su razvili ovaj model pokazali su njegovu uspešnosti i zadovoljavajuće performance na preko 15 000 bolesnika (15). Međutim, tokom proteklih godina došlo je do značajnog napretka u izvođenju hirurških procedura na grudnom košu, a shodno tome i do smanjenja stope smrtnosti, te je *Thoracscore* model, u najvećem broju centara, počeo da precenjuje stvarni operativni rizik, pogotovo kod bolesnika sa visokim operativnim rizikom (3,41). Iako *Thoracscore* model i dalje ima veliku diskriminativnu moć, tj. mogućnost da razlikuje bolesnike sa niskim i visokim rizikom, očigledno je da postoji potreba za rekalkibracijom i unapređenjem ovog modela (41,42). Ipak, bez obzira na ove nedostatke, plasiranjem *Thoracscore* bodovnog sistema otvorili su se novi vidici u oblasti grudne hirurgije u cilju usavršavanja i razvoja objektivnog i pouzdanog modela za procenu i stratifikaciju rizika.

Tabela 4. Varijable i koeficijenti za faktore rizika u okviru logističkog Thoracoscoring modela

THORACOSCORE			
VARIJABLA	Vrednost	Kod	β koeficijent
Godine starosti	<55	0	
	55-65	1	0.7679
	>65	2	1.0073
Pol	Muški	0	
	Ženski	1	0.4505
ASA skor	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.6057
Procena opšteg stanja bolesnika	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.689
Dispnea skor	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.9075
Hitnost operacije	Elektivna operacija	0	
	Hitna operacija	1	0.8443
Vrsta operacije	Druge operacije	0	
	Pneumonektomija	1	1.2176
Vrsta oboljenja	Benigno	0	
	Maligno	1	1.2423
Komorbidity	0	0	
	≤ 2	1	0.7447
	≥ 3	2	0.9065
KONSTANTA			-7.3737

1.6. Značaj bodovnog sistema u grudnoj hirurgiji

Tokom poslednjih decenija došlo je do znatnog napretka u oblasti grudne hirurgije, a njen procvat omogućio je razvoj tehničkih mogućnosti, usavršavanje hirurških procedura i anesteziološke tehnike separatne ventilacije. Činjenica je da većina bolesnika predviđenih za hirurške intervencije na plućima ima kompromitovanu respiratornu funkciju, podmakle godine i brojne komorbiditete koji ih prate i nose sa sobom određeni rizik. Zbog toga preoperativna procena bolesnika mora biti toliko detaljna da bi mogla da predvidi eventualne komplikacije i/ili mortalitet.

Odstranjenje jednog, dva režnja ili čitavog pluća ima određene patofiziološke posledice koje treba poznavati, kako bi se adekvatnije procenio ukupan rizik hirurškog lečenja. Redukcija plućnog kapilarnog korita i smanjenje ventilatornog kapaciteta osnovne su patofiziološke posledice resekcije pluća koje sa sobom nose ogroman stres za organizam, a shodno tome i odgovarajuće posledice (43,44). Upravo zbog ovih specifičnosti, operacije grudnog koša praćene su znatno većim procentom komplikacija (20–40%) u odnosu na druge regije i operativnim mortalitetom koji varira od 2 do 10% (45,46).

Imajući u vidu ove činjenice, jasno je da se hirurzi i anesteziolozi koji rade na klinikama za grudnu hirurgiju svakodnevno sreću sa izazovom adekvatne preoperativne procene bolesnika, selekcijom bolesnika za hirurški zahvat i, na kraju, praćenjem njihovog postoperativnog toka. Zato je pre donošenja odluke za hiruršku intervenciju neophodna pažljiva i objektivna procena potencijalne koristi i rizika od samog zahvata.

Uprkos zahtevima zdravstvenog sistema i regulacijama od strane osiguravajućih i akreditacionih tela koja nalažu prikupljanje i dokumentovanje obilne količine informacija, objektivna procena relevantnih podataka putem kojih se može proceniti operativni rizik, ali i klinički ishod lečenja i dalje ostaje izazov. Zato je transformacija podataka u jasnu i preglednu formu od krucijalnog značaja za uspešno funkcionisanje celokupnog zdravstva (47,48,49).

Iako prvobitno razvijeni u cilju procene mortaliteta pojedinih operativnih zahvata, bodovni sistemi danas imaju znatno širu primenu u savremenoj medicini. Postali su značajni kako za bolesnika i lekara, tako i za bolnicu i državu.

Za bolesnika i njegovu porodicu od krucijalnog značaja je informacija o riziku koji određena hirurška procedura nosi, u odnosu na rizik koji postoji ukoliko se ta procedura ne uradi. Ovim putem se pacijentu pruža objektivniji uvid u stanje i adekvatnija mogućnost za analizu i odluku o pristanku na hiruršku proceduru.

Za lekare bodovni sistemi pružaju uvid u težinu bolesti svakog bolesnika, te mogućnost da izaberu adekvatnu hiruršku tehniku uz optimalno angažovanje resursa. Kako bi ishod bio što bolji, upotrebom podataka bodovnog sistema moguće je dodeliti bolesnika sa većim rizikom iskusnijem hirurgu. Dodatno je moguće ocenjivati uspešnost hirurga, pa bi se u pojedinim zdravstvenim sistemima bolesniku pružila mogućnost da bira svog hirurga. Interesantan je podatak da se u razvijenim zemljama u svetu vode diskusije o “*pay-for-performance*” konceptu, gde bi se lekar plaćao prema težini bolesnika kojeg leči (4,6) jer je sasvim logično da nije isto operisati bolesnika sa niskim i onog sa znatno većim operativnim rizikom.

Upotreba bodovnih sistema svakako može imati i veliki efekat ka unapređenju zdravstvenog sistema. S obzirom da je lečenje svakog bolesnika individualno, logično je da je za svakog neophodna drugačija količina resursa bolnice. Ukoliko se radi o elektivnoj hirurgiji, svakog bolesnika treba operisati u pravo vreme, tj. kada su šanse za uspeh operacije najveće. To znači da dodatnom preoperativnom pripremom bolesnik može preći iz visokorizične kategorije u kategoriju srednjeg ili niskog rizika (32,50). Uz pomoć realne predikcije rizika, bolnicama bi bilo omogućeno adekvatnije raspolaganje resursima.

Na kraju, ne smemo zaboraviti da i država može imati korist od upotrebe modela za procenu rizika jer može pratiti kretanje određenih riziko-faktora tokom vremena na nivou populacije. Shodno tome je moguće adekvatno planirati resurse i dalji razvoj zdravstvenog sistema države.

Validan, verodostojan, pouzdan i precizan model za procenu rizika mora biti objektivan, uzimajući u obzir realno stanje bolesnika, njegovu kliničku sliku i broj komorbiditeta. Kada te podatke uporedimo sa nivoom pružene zdravstvene zaštite, tek tada možemo govoriti o kvalitetu lečenja.

1.7. Hirurške resekcije pluća u grudnoj hirurgiji

Tokom prve polovine 20. veka dolazi do progresivnog razvoja grudno-hirurških tehnika lečenja. Tudor Edwards je izveo prvu uspešnu lobektomiju u Londonu 1928. godine (51). Pet godina kasnije, u Sent Luisu su Graham i Singer uradili prvu uspešnu pneumonektomiju (52). Nakon dva meseca, Rienhoff, opšti hirurg iz Baltimora, načinio je prvu disekcionu pneumonektomiju koristeći anteriorni pristup i zbrinjavajući prvo krvne sudove. Njegov rad objavljen 1936. godine doveo je do napretka u izvođenju plućnih resekcija, jer je po prvi put prelivanje sekreta i krvi na suprotnu stranu moglo biti kontrolisano postavljanjem bolesnika u položaj na leđa (53). Razvojem dvolumenskih tubusa (Carlens, White) i njihovom upotrebom došlo je do procvata grudne hirurgije i njene široke upotrebe u izvođenju plućnih resekcija, kao metode izbora u lečenju lokalizovane bolesti, ali i u lečenju drugih patoloških promena u grudnom košu (31).

Procena rezultata hirurškog lečenja u grudnoj hirurgiji prvobitno je bila teška, kako zbog netačnog određivanja stadijuma bolesti, tako i klinički i hirurški. Neadekvatna klasifikacija bolesti, raznolikost histoloških nalaza u različitim serijama, nekompletne resekcije i brojne eksplorativne torakotomije, uz visok procenat komplikacija, neki su razlozi za kompromitovano hirurško lečenje (29,43). Do bolje preoperativne procene i selekcije za hirurško lečenje dolazi uvođenjem metoda kao što su bronhoskopija, torakoskopija, medijastinoskopija i parasternalna medijastinotomija, kao i razvojem kompjuterizovane tomografije (CT), te implementacije međunarodnog stejdžing sistema (29,43,54). Velikim napredkom u hirurškoj tehnici i perioperativnoj nezi dodatno je smanjen rizik hirurškog lečenja.

Ako se izuzmu karcinomi, indikacije za resekciju pluća širokog su spektra. Benigni tumori pluća (npr. hamartomi, teratomi, fibromi i dr.), nespecifične i specifične bakterijske infekcije pluća, gljivične infekcije pluća (npr. aspergiloza), hidatidne ciste (Ehinokok), hirurška redukcija volumena pluća zbog buloznog emfizema neki su od razloga zbog kojih se bolesnici podvrgavaju hirurškim resekcijama pluća (29).

Ipak, ubedljivo najveći broj grudno-hirurških operacija izvodi se zbog primarnog karcinoma pluća. Hirurško lečenje indikovano je samo kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinom pluća (NSCLC – *Non-small cell lung cancer*) (29,43). Stadijum bolesti određen prema TNM klasifikaciji je najvažniji faktor u odluci za hirurško lečenje (29,55). Po pravilu, svi bolesnici sa metastazama (M1) i bolesnici sa T4 tumorom nisu operabilni. Izuzimajući ove bolesnike, kod svih ostalih najvažniji faktor za odluku o operabilnosti jeste status limfnih čvorova. Uz vrlo retke izuzetke, bolesnici koji imaju pozitivne ipsilateralne medijastinalne limfne čvorove (N2) nisu operabilni. Tumori do IIIA stadijuma su operabilni (Tabela 5) (43,54).

Hirurškom resekcijom se dodatno zbrinjavaju i sekundarni tumori pluća, tj. metastaze.

Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

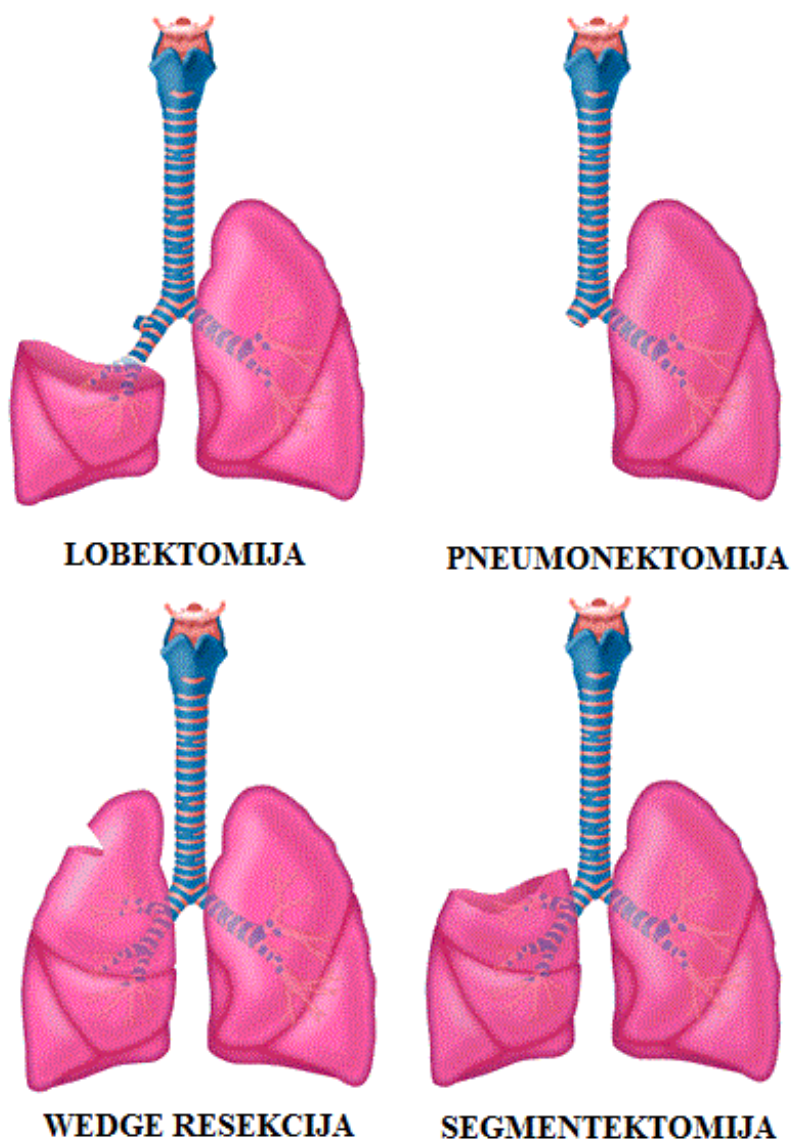
Tabela 5. TNM klasifikacija definisana od strane Američkog komiteta za karcinom (engl. American Joint Committee on Cancer)

TNM klasifikacija malignih tumora – 7. Izdanje				
Klinički stadijum	Tumor	Nodus	Metastaza	Operabilno?
IA	T1a, T1b	N0	M0	Da
IB	T2a	N0	M0	Da
IIA	T2b	N0	M0	Da
IIB	T1a, T1b	N1	M0	Da
	T2a	N1	M0	Da
	T2b	N1	M0	Da
IIIA	T3	N0	M0	Da
	T1a, T1b	N2	M0	Eventualno*
	T2a, T2b	N2	M0	Eventualno*
	T3	N1	M0	Eventualno*
	T3	N2	M0	Eventualno*
	T4	N0	M0	Eventualno*
IIIB	T4	N1	M0	Eventualno*
	T1a, T1b	N3	M0	Ne
	T2a, T2b	N3	M0	Ne
	T3	N3	M0	Ne
	T4	N2	M0	Ne
IV	T4	N3	M0	Ne
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a, M1b	Ne

* Uglavnom nakon kombinovane terapije koja se sastoji od hemioterapije na bazi platine i radioterapije

T1: tumor ≤ 3 cm okružen plućima ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopske evidencije o invaziji proksimalno od lobarnog bronha
T1a: ≤ 2 cm; T1b: > 2 cm i ≤ 3 cm
T2: tumor > 3,0 cm u najvećem dijametru ili tumor sa bilo kojom od sledećih karakteristika: zahvata glavni bronh ≥ 2 cm distalno od karine, zahvata visceralnu pleura, udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom, zahvataja hilarnu regiju ali ne zahvata celo pluće
T2a: > 3 cm i ≤ 5 cm; T2b: > 5 cm i ≤ 7 cm
T3: tumor > 7 cm u najvećem dijametru ili tumor koji direktno zahvata: grudni zid, dijafragmu, n. frenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, glavni bronh na manje od 2 cm od karine bez njenog zahvatanja; odvojeni tumorski noduli u istom režnju > 7 cm
T4: tumor bilo koje veličine koji zahvata: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, n. recurens, ezofagus, kičmene pršljenove, karinu; odvojeni tumorski noduli u drugom ipsilateralnom režnju
N0: bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1: metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim, hilarnim ili intrapulmonarnim limfnim čvorovima
N2: metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim limfnim čvorovima ili subkarinalnim limfnim čvorovima
N3: metastaze u kontralateralnim medijastinalnim limfnim čvorovima i/ili ipsilateralnim/kontralateralnim supraklavikularnim ili skalenskim limfnim čvorovima
M1a: maligne pleuralne efuzije, maligne perikardne efuzije; odvojeni tumorski noduli u kotalateralnom plućnom krilu; M1b: udaljene metastaze

Najučestalije procedure u grudnoj hirurgiji su pneumonektomija i lobektomija, kao i njene modifikacije – bilobektomija i *Sleeve* lobektomija (Slika 4) (29,55,56). Segmentektomije i atipične resekcije su manje opsežne resekcije i često se izvode kod T1-2N0 tumora za bolesnike sa smanjenom respiratornom rezervom i/ili srčanim oboljenjem (29,57).



Slika 4. Najučestalije resekcije pluća

1.7.1. Anatomske resekcije

Lobektomija se izvodi kao standardna procedura za T1-2N0 tumore koji su lokalizovani na jednom režnju. Ukoliko je u pitanju T3 tumor, lobektomija se može kombinovati sa resekcijom okolnih struktura (torakalni zid, dijafragma, perikard). Generalno govoreći, lobektomija nije resekcija izbora ako su zahvaćene lobarne ili hilarne limfne žlezde. Izuzetak su tumori lokalizovani u desnom gornjem, eventualno levom gornjem režnju, za koje je moguće izvesti lobektomiju sa limfadenektomijom. Dodatno, lobektomija se ne izvodi ni za tumore u donjem ili srednjem režnju kada su zahvaćene limfne žlezde iz limfnog rezervoara, osim za bolesnike kod kojih je veća resekcija kontraindikovana, te se lobektomija izvodi kao resekcija kompromisa sa umanjenom plućnom rezervom (29,43). Lobektomije su praćene mortalitetom koji se prema literaturnim podacima u proseku kreće između 1,9-3,6% (29,56,58).

Bilobektomija je metoda izbora za procese sa desne strane i u suštini je modifikacija lobektomije. Indikacije za desnu gornju bilobektomiju su dvostruki primarni tumor, tumor koji zahvata gornju plućnu venu i tumor koji je probio kroz malu incizuru. Nasuprot, desna donja bilobektomija se izvodi ukoliko je tumor zahvatio intermedijarni bronh ili arteriju, kod tumora koji je probio kroz prednji deo velike incizure, ili za tumore u srednjem i donjem režnju sa pozitivnim limfnim žlezdama iz limfnog rezervoara, a negativnim hilarnim limfnim žlezdama i takođe kod dvostrukog primarnog tumora. Reportirani mortalitet je između 4,3-6,9% i viši je nego kod lobektomija, ali niži nego kod desne pneumonektomije (59). Komplikacije nastaju usled gubitka velikog volumena plućnog tkiva i kreću se čak i do 50%. Najčešće dolazi do problema sa obliteracijom pleuralnog prostora i udruženog empijem pleure, te

bronhopleuralne fistule. Zbog ovih komplikacija mnogi autori sugerišu rano izvođenje pneumoperitoneuma u slučaju inkompletne reekspanzije (29,43,59).

Sleeve lobektomija ili prstenasta lobektomija je metoda koja se izvodi za hirurško lečenje tumora niskog malignog potencijala, a koji su lociranih na ušćima lobarnih bronha. Dodatno se primenjuje i za resekciju karcinoma pluća na navedenim lokalizacijama. Putem *sleeve* lobektomije se odstranjuje plućni lobus/lobusi, kao i deo pripadajućeg bronha koji je zahvaćen tumorom. Nakon resekcije se povezuju preostali lobus i preostali segment bronha, te se na taj način prezervira deo plućnog tkiva. Masivno zahvatanje limfnih žlezda tumorom predstavlja kontraindikaciju za ovu resekciju. *Sleeve* lobektomija služi i kao alternativna opcija za pneumonektomiju. Iako sa sobom nosi višu stopu lokalnih recidiva, pogotovo kod N1 bolesti, 5-godišnje preživljavanje se ne razlikuje znatno u poređenju sa preživljavanjem bolesnika koji imaju isti stadijum bolesti, a kod kojih je rađena pneumonektomija (43,60,61).

Pneumonektomija odstranjuje veliki obim plućnog tkiva, tačnije celo plućno krilo, i stoga je praćena znatno većim morbiditetom i mortalitetom u poređenju sa ostalim vrstama resekcija. U literaturi se stope mortaliteta najčešće kreću između 6,2-8%, iako zabeleženi mortalitet kod osoba starijih od 70 godina može biti i do 18% (55,62,63). Kada se putem lobektomije ili jedne od njenih modifikacija ne može ukloniti patološki proces, izvodi se pneumonektomija. Kod ovih bolesnika neretko dolazi do razvoja plućne hipertenzije i respiratorne insuficijencije, što takođe povećava kasni mortalitet. Bronhopleuralna fistula i empijem mogu nastati čak i posle dvadeset godina od operacije (29,63). Takozvana ‘*completion*’ lobektomija, transperikardijalna

pneumonektomija i *sleeve* pneumonektomija sa sobom nose veoma visok mortalitet i morbiditet zbog čega ih treba maksimalno izbegavati (55,64).

Segmentektomija jeste hirurška metoda kojoj se pribegava ukoliko bolesnik ima smanjenu respiratornu rezervu i/ili srčano oboljenje. Segmentektomija je kompromisna resekcija indikovana kod T1-2N0 periferno lociranih nemikrocelularnih karcinoma. Iako se u literaturi mogu naći preporuke da se ova limitirana resekcija izvodi za karcinome u ranom stadijumu, treba se osvrnuti na činjenicu da je nastanak lokalnih recidiva skoro tri puta veći u poređenju sa lobektomijom, dok je 5-godišnje preživljavanje i do 30% manje kada je reč o T1N0 tumorima (55,57,65,66).

1.7.2. Neanatomske resekcije

Wedge resekcija ili klinasta resekcija jeste sublobarna resekcija koja se ređe primenjuje u odnosu na ostale tipove resekcija. Ova metoda se koristi za odstranjivanje veoma malog dela pluća kod bolesnika koji istovremeno imaju i neko drugo plućno oboljenje. Pomoću *wedge* resekcije može se uzeti biopsija, uraditi ekscizija nodula nedokazane etiologije, zatim atipična resekcija malignih tumora pluća kod bolesnika visokog rizika (29,55,67). Rizik od recidiva bolesti je mnogo veći nego kod lobektomije (57,66).

Bulektomija je hirurška procedura koje se koristi za uklanjanje bula, tj. vazdušnih prostora u plućnom parenhimu većih od 1 cm. Neke bule mogu postati toliko velike da zahvataju više od 30% hemitoraksa. Najčešći razlog za nastanak bula jeste hronična opstruktivna bolest pluća (29,43).

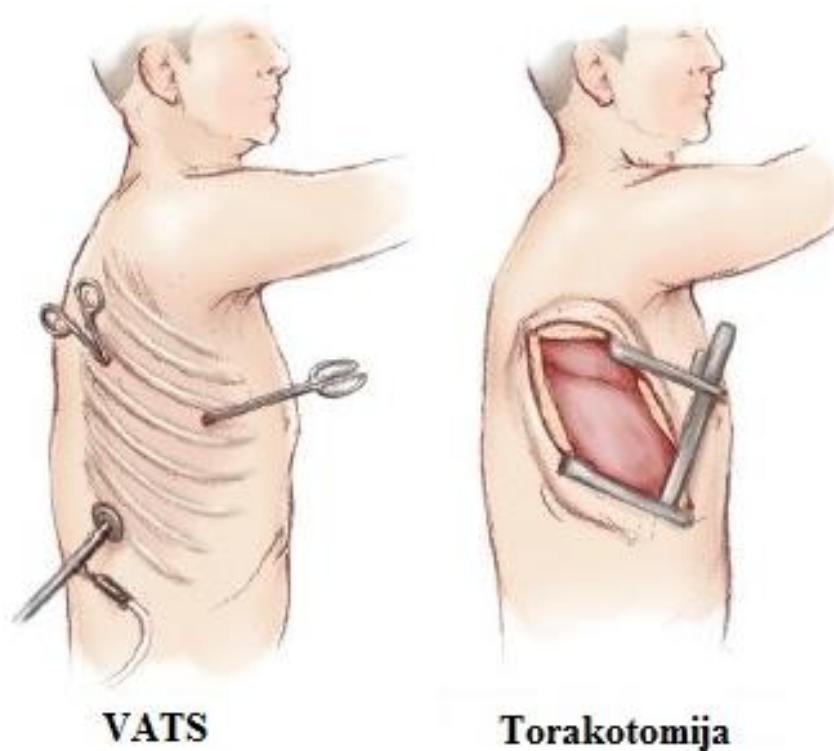
Redukcija plućnog volumena može poboljšati kvalitet života određenih bolesnika koji imaju najteži oblik hronične opstruktivne bolesti pluća zbog emfizema. Ova hirurška procedura podrazumeva mini-torakotomiju, te resekciju nefunkcionalnih emfizemskih područja. Na ovaj način se omogućava preostalim, relativno očuvanim delovima pluća da se prošire, poboljšavajući ventilaciju. Najbolji kandidati za operativnu redukciju plućnog volumena su oni čiji je FEV₁ 20–40% od očekivanog, a DLCO > 20% od predviđenog, oni sa značajno smanjenom sposobnošću za fizičku aktivnost, bolesnici sa heterogenom bolesti pluća na CT-u koja pretežno zahvata gornje režnjeve, oni kod kojih je PaCO₂ < 6,6 kPa (50 mmHg), te bolesnici bez teške plućne hipertenzije i koronarne bolesti (29,43,68).

1.7.3. Hirurški pristup: torakotomija i video-asistirana torakoskopija

Konvencionalna hirurgija, tj. torakotomija, omogućava trodimenzionalni vid u operativnom polju čime se ostvaruje povratna sprega između oka i ruke, kao i u svakodnevnom životu. Postoji takođe i taktilni osećaj pomoću kojeg su mogući fini manevri prilikom disekcije hilarnih struktura (Slika 5). Ipak, otvaranje grudnog koša nosi sa sobom određene poteškoće i rizike (Tabela 6) (43,69,70). U odnosu na torakotomiju, video-asistirana torakoskopija (VATS) zahteva razvoj novih i drugačijih veština. VATS spada u minimalno invazivne hirurške procedure i izvodi se kod bolesnika čiji je tumor manji od 6 cm i koji nije smešten centralno (29,43). Glavne kontraindikacije za VATS su tumori T3 i T4 stadijuma, centralno smešteni tumori i hilarna limfadenopatija koja otežava disekciju bronha i krvnih sudova, čineći ovaj zahvat rizičnim (29). Informacije iz operativnog polja su uglavnom vizuelne, a slika je

Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

dvodimenzionalna. Operater mora razviti posebnu koordinaciju oka i ruku jer je često instrument izvan vidnog polja, a dvodimenzionalni video prikaz mora biti pretvoren u trodimenzionalnu anatomiju operativnog polja. Veliki hirurški zahvati uz upotrebu minimalno invazivnih tehnika iziskuju bolje poznavanje topografske anatomije i anatomskih varijacija u operativnoj regiji (29,43). Zbog ovoga je VATS rezervisan za iskusne hirurge koji vladaju klasičnim operativnim tehnikama jer je neki put, zbog komplikacija, neophodno uraditi hitnu konverziju VATS-a u klasičnu torakotomiju. Dodatno treba imati na umu da VATS još uvek nije opravdan za sve vrste hirurških resekcija pluća, te je u određenim situacijama torakotomija i dalje metoda izbora (29,71). Danas se u svetu najčešće izvode VATS lobektomije i, vrlo retko, pneumonektomije.



Slika 5. Hirurški pristup: VATS vs. torakotomija

Tabela 6. Prednosti i nedostaci torakotomije u odnosu na VATS

METODA	DOBRE STRANE	LOŠE STRANE
KLASIČNA TORAKOTOMIJA	<ul style="list-style-type: none"> • trodimenzionalni pogled • odgovarajuća palpabilnost • sigurnost i radikalitet • jednostavan ambulantni metod • lokalna anestezija • samo jedna incizija 	<ul style="list-style-type: none"> • jak postoperativni bol • veliki ožiljak • samo biopsija pleure • samo u opštoj anesteziji • 2-3 incizije • skupa oprema
VIDEOTORAKOSKOPIJA	<ul style="list-style-type: none"> • bol slabog intenziteta • mali ožiljak • mnogo manja restrikcija plućne funkcije uz efikasniju ventilaciju i ekspektoraciju • veće mogućnosti za dijagnostičke i terapijske intervencije • može se dobro prikazati i dokumentovati 	<ul style="list-style-type: none"> • odsustvo palpabilnosti • dvodimenzionalni pogled • neodgovarajuća radikalnost

1.8. Ishod lečenja u grudnoj hirurgiji

Kada govorimo o ishodu lečenja u hirurgiji, uvek se mora voditi računa o mortalitetu, morbiditetu, zadovoljstvu bolesnika i raspodeli resursa. Ishod koji se prati određuje koje karakteristike bolesnika će se rangirati kao najvažnije, a koje kao manje važne. Generalno, faktori rizika koji su direktno povezani sa mortalitetom najbolje oslikavaju parametre specifične bolesti. U drugu ruku, faktori koji su povezani sa upotrebom resursa reflektuju komorbiditete (49,72).

Komorbiditeti su pridružena oboljenja ili stanja koja koegzistiraju sa osnovnom bolešću kod istog bolesnika. U hirurgiji se njihov značaj ogleda u tome što su usko povezani sa hirurškom dijagnozom te utiču na učestalost komplikacija, a takođe i na ishod (1,43,73). Modeli za procenu i stratifikaciju rizika trebaju biti podešeni tako da uvrste sve relevantne komorbiditete jer će se na tome bazirati validnost procene rizika. Najteži deo posla svakako jeste selekcija faktora rizika koji su od značaja i povezivanje istih sa posmatranim ishodom. Kada uzmemo u obzir da postoji veliki broj parametara koji imaju efekat na konačni ishod, a da se snaga jednog modela ogleda u tome da se dobije što preciznija predikcija na osnovu što manjeg broja parametara, veliki je izazov izdvojiti upravo one koji su najbolji prediktori.

U literaturi je već odavno opisana pojava da mogućnost za nastankom greške raste ukoliko se u model za procenu rizika uvrsti prevelik broj varijabli (promenljivih) (1,22,28). Shodno tome, statističari koji imaju iskustva sa multivarijantnim logističkim modelima savetuju da se limitira broj varijabli kako se ne bi narušila preciznost modela (22). Sasvim je logično da varijable sa najvećom prediktivnom vrednosti doprinose da model bude konzistentan, efektivan i precizan.

Na kraju, važno je imati u vidu da čak i idealan model za predikciju rizika ne može predvideti neke neočekivane situacije u operacionoj sali koje, u znatnoj meri, mogu uticati na ishod operacije. Dodatno, ishod operacije delimično zavisi i od stručnosti hirurga.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

S obzirom da su dosadašnja saznanja objavljena u stručnoj medicinskoj literaturi nekonzistentna, osnovni cilj ove disertacije jeste da se istraži stvarni značaj *Thoracoscoring* modela u proceni operativnog rizika.

Imajući u vidu da postojeći *Thoracoscoring* model u sebi ne sadrži sve značajne prediktivne parametre, nastala je potreba da se ispita potencijalni značaj određenih prediktivnih parametara van *Thoracoscoring* modela i da se ustanovi da li su oni nezavisni prediktori operativnog rizika tj. mortaliteta.

2.1. Ciljevi

Na osnovu svega iskazanog, formulisani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi realnu vrednost *Thoracoscoring* bodovnog sistema u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća.
2. Utvrditi prediktivnu vrednost faktora koji nisu obuhvaćeni *Thoracoscoring* bodovnim sistemom na ishod grudno-hirurških operacija nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća.

2.2. Hipoteze

Očekivani rezultati ove studije iskazani su u sledećim hipotezama:

1. Prediktivna vrednost *Thoracscore* bodvnog sistema u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća nije adekvatna realnom stanju.
2. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁), reoperacija i hirurški pristup (torakotomija, video-asistirana torakoskopija) značajno utiču na ishod nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća.
3. Stvarni operativni rizik nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine niži je od očekivanog.

3. METODOLOGIJA RADA

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna studija započeta 1. septembra 2013. godine, a završena 30. oktobra 2016. godine. U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici koji su se podvrgnuli resekciji pluća i koji su ispunili kriterijume za ulazak u studiju, a koji su operisani na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

3.1. Uzorak

U studiju su uvršteni i analizirani podaci 957 bolesnika koji su operisani na Klinici za grudnu hirurgiju u gore navedenom periodu. Indikacije za resekciju pluća bile su:

- benigna bolest kod koje je potrebna plućna resekcija
- maligna ili potencijalno maligna lezija
- periferna plućna lezija manja od 6 cm u prečniku
- endobronhijalna lezija
- solitarna lezija prema CT-u

Resekcije pluća su podeljene u dve kategorije:

Anatomske resekcije pluća

- Pneumonektomija
- Lobektomija
- Bilobektomija
- *Sleeve* resekcija
- Segmentektomija

Neanatomske resekcije pluća

- *Wedge* resekcija
- Ostale atipične resekcije
(bulektomija, redukcija
plućnog volumena)

3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju

- Svi bolesnici sa indikacijom za resekciju pluća ASA klasifikacije I-III
- Bolesnici koji ispunjavaju standardne kriterijume za resektabilnost i nemaju kontraindikacije za resekciju pluća
- Bolesnici stariji od 18 godina

3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju

- Bolesnici sa akutnim ili hroničnim infekcijama pluća
- Vitalno ugroženi bolesnici (ASA IV i V klasifikacije) i bolesnici sa traumom grudnog koša
- Bolesnici kod kojih je rađena eksplorativna torakotomija i nekompletna resekcija
- Bolesnici za koje nisu obezbeđeni svi neophodni podaci
- Bolesnici mlađi od 18 godina

3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije

- Bolesnici koji i pored prvobitnog pristanka izraze želju da ne učestvuju u studiji
- Bolesnici koji su alergični na inhalacione anestetike, analgetike i ostale lekove koji se koriste u studiji
- Bilo koji razlog medicinske ili nemedicinske prirode koji bi, po oceni istraživača, mogao uticati na relevantnost istraživanja

3.5. Statističke analize

Nakon sprovedenog istraživanja, prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora i uneti u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru.

Kvalitativna i kvantitativna obrada dobijenih rezultata obuhvatila je sledeće statističke metode:

- Deskriptivnu statistiku prikupljenih parametara izračunavanjem pokazatelja centralne tendencije obeležja (aritmetička sredina – \bar{x}), kao i apsolutne mere disperzije obeležja – standardne devijacije (σ).
- Komparaciju distribucije (χ^2 -test) učestalosti opisnih parametara.
- Komparaciju srednjih vrednosti *Thoracscore*-a, kao i utvrđivanje odnosa očekivanog i stvarnog mortaliteta.
- Univarijantnu analizu nezavisnih prediktivnih faktora rizika pomoću Hi kvadrat (χ^2) testa za binarne i kategoričke varijable i *t* testa za kontinuirane varijable.
- Multivarijantnu analizu putem logističke regresije svih prediktivnih faktora koji nisu uključeni u *Thoracscore*.
- Diskriminativnu moć modela pomoću *C*-indeksa koji je identičan površini ispod “*receiver operating characteristic*” (ROC) krive.
- Hosmer-Lemeshow test za procenu kalibrisanosti modela.

Vrednosti $p < 0,05$ su smatrane statistički značajnim. Diskretne varijable izražene su u procentima. Za kontinuirane varijable je navedena srednja vrednost i raspon. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno. Za obradu podataka primenjivan je standardni

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

statistički paket – IBM SPSS Statistics 24.0 (Statistical Package for Social Sciences), a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

3.6. Preoperativna procena stanja bolesnika

Prilikom hospitalizacije kod svakog bolesnika je urađena je adekvatna klinička evaluacija pred operaciju, a koja obuhvata stanja od značaja za *Thoracscore* model.

Standardizovana preoperativna priprema je obuhvatala:

- Kliničku obradu bolesnika (istorija bolesti, fizikalni pregled)
- Laboratorijske analize
- Gasne analize krvi
- Radiološku procenu stadijuma bolesti (RTG, CT, MRI, PET-CT)
- Kardiološku pripremu bolesnika (elektrokardiografski pregled, dodatna neinvazivna kardiološka ispitivanja, invazivni kardiološki testovi po potrebi)
- Pulmološku obradu bolesnika (spirometrijski testovi, telesna pletizmografija, bronhoskopija sa biopsijom i transbronhijalnom punkcijom)
- Adekvatnu medikamentoznu potporu (ranija terapija, prilagođena terapija shodno zdravstvenom stanju bolesnika, preoperativna antikoagulantna terapija)
- Psihološku pripremu bolesnika

3.7. Prikupljanje podataka

Neophodni i relevantni podaci prikupljeni su iz tri izvora:

- Zdravstveni informacioni sistem (ZIS) Instituta za plućne bolesti Vojvodine
- Operativni protokol Klinike za grudnu hirurgiju
- Karta anestezije

3.7.1. Parametri Thoracoscoring modela

Thoracoscoring model sadrži sledećih devet varijabli:

1. Godine starosti

Ova varijabla je podeljena u tri grupe: > 55 godina, 55 - 65 godina, > 65 godina.

2. Pol

Binarna varijabla: Muški/Ženski.

3. ASA skor (engl. American Society of Anesthesiologists – ASA score)

Binarna varijabla: ASA ≤ 2 ili ASA ≥ 3

Klasifikacija data od strane Američkog udruženja anesteziologa koja procenjuje operativni rizik bolesnika na osnovu njegovog opšteg stanja. Postoji pet rizikogrupa, od kojih svaka predviđa i perioperativni mortalitet (Tabela 7). ASA VI se dodeljuje bolesnicima kod kojih je proglašena moždana smrt (31).

Tabela 7. Grupe rizika prema ASA skor

ASA I	Bolesnik je bez pratećih oboljenja i faktora rizika (zdrav), osim aktuelnog hirurškog (perioperativni mortalitet 0,06-0,08%)
ASA II	Lak ili umeren sistemski poremećaj (mortalitet 0,27-0,4%)
ASA III	Težak sistemski poremećaj koji je pod kontrolom (mortalitet 1,8-4,3%)
ASA IV	Dekompenzovani bolesnici (mortalitet 7,8-23%)
ASA V	Moribundni bolesnici, kod koji je operacija deo reanimacije (najčešće bez anestezije), sa mortalitetom od preko 50%.
ASA VI	Bolesnik kod koga je proglašena moždana smrt i čiji će organi biti donirani.

4. Procena opšteg stanja bolesnika (engl. *Performance status classification*)

definisana od strane Svetske Zdravstvene organizacije – SZO

Binarna varijabla: ≤ 2 ili ≥ 3

Ova klasifikacija pokušaj je kvantifikacije opšteg stanja i mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti kod bolesnika (31). Služi kao mera kvaliteta života (Tabela 8).

Tabela 8. Procena opšteg stanja bolesnika

Stepen	Nivo aktivnosti
0	Asimptomatski (potpuno aktivan, sposoban obavljati bez ikakvih poteškoća sve aktivnosti kojima se bavio i pre bolesti).
1	Simptomatski, ali potpuno ambulatorni pacijent (ograničen u napornim fizičkim aktivnostima, ali sposoban nastaviti posao koji je sedilački i nije preterano zahtevan kao što su lagani kućni poslovi).
2	Simptomatski, <50% vremena tokom dana provodi u krevetu (ambulatorni pacijent koji je sposoban sam se brinuti za sebe, ali je nesposoban izvršavati bilo kakve radne aktivnosti; nije vezan za krevet i >50% vremena koje provodi budan nije ograničen na krevet).
3	Simptomatski, >50% vremena provodi u krevetu, ali nije vezan za krevet (sposoban ograničeno brinuti se za sebe, ograničen na krevet 50% ili više vremena koje provodi budan).
4	Vezan za krevet (potpuno onemogućen, uopšte se ne može brinuti o sebi, u potpunosti ograničen na krevet).
5	Mrtav

5. Dispnea skor (engl. *Dyspnea score*), definisana od strane Medicinskog

istraživačkog saveta (engl. *Medical Research Council*)

Binarna varijabla: ≤ 2 ili ≥ 3

Nedostatak vazduha je kompleksan subjektivni osećaj koji je teško objektivizirati.

Ova skala ne kvantifikuje nedostatak vazduha. Za to služe skale kao što je Borg-ova skala ili vizuelna analogna skala. Zapravo, ova skala kvantifikuje nemoć povezanu sa nedostatkom vazduha tako što identifikuje da se nedostatak vazduha javlja kada ne

bi trebalo (Ocena 1 ili 2) ili tako što kvantifikuje udružena ograničenja u kretanju zbog nedostatka vazduha (Ocena 3-5) (Tabela 9) (31).

Tabela 9. Dispnea skor

Ocena	Stepen nedostatka vazduha u odnosu na svakodnevne aktivnosti
1	Oseća nedostatak vazduha pri ozbiljnim vežbama
2	Oseća nedostatak vazduha pri hodu uz blagu uzvišicu
3	Na uzvišisci hoda sporije od većine ljudi, mora da zastane nakon pređenog kilometra ili nakon 15 minuta pri sopstvenoj brzini hoda
4	Zastaje nakon 100 metara ili nakon nekoliko minuta hoda na ravnoj površini
5	Ne može napustiti dom, zamaranje pri presvlačenju

6. Hitnost operacije

Binarana varijabla: Elektivna operacija ili Hitna operacija

Uopšteno govoreći, hitna operacija se odlikuje ugrentnom potrebom za brzom hirurškom intervencijom. U konceptualnom smislu, hitne operacije dele se na one koje se izvode jer postoji neposredna opasnost po život (izvršavaju se u roku od < 1 sata), zatim operacije subakutne hitnosti koje se rade u roku od 2, 6 ili 8 sati, i odložene hitne operacije (izvode se istog dana nakon završetka elektivnog programa). Nasuprot hitnim operacijama, kod elektivnih operacija uvek postoji dovoljno vremena (minimum 24 sata) da se isplanira hirurški zahvat (31).

7. Vrsta operacije

Binarana varijabla: Pneumonektomija ili Ostale resekcije pluća

8. Dijagnostička grupa

Binarna varijabla: Maligno oboljenje ili Benigno oboljenje

9. Komorbiditeti

Ova varijabla je podeljena u tri grupe: 0 komorbiditeta, ≤ 2 komorbiditeta ili ≥ 3 komorbiditeta.

Sledeći komorbiditeti su smatrani značajnim: pušenje, istorija karcinoma, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), hipertenzija, bolesti srca, dijabetes melitus, periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB), indeks telesne mase > 30 (engl. *Body Mass Index* – BMI), alkoholizam, hiperlipidemija.

Pored varijabli koje su obuhvaćene *Thoracscore*-om, praćen je i evaluiran značaj drugih faktora:

➤ **vezanih za bolesnika:**

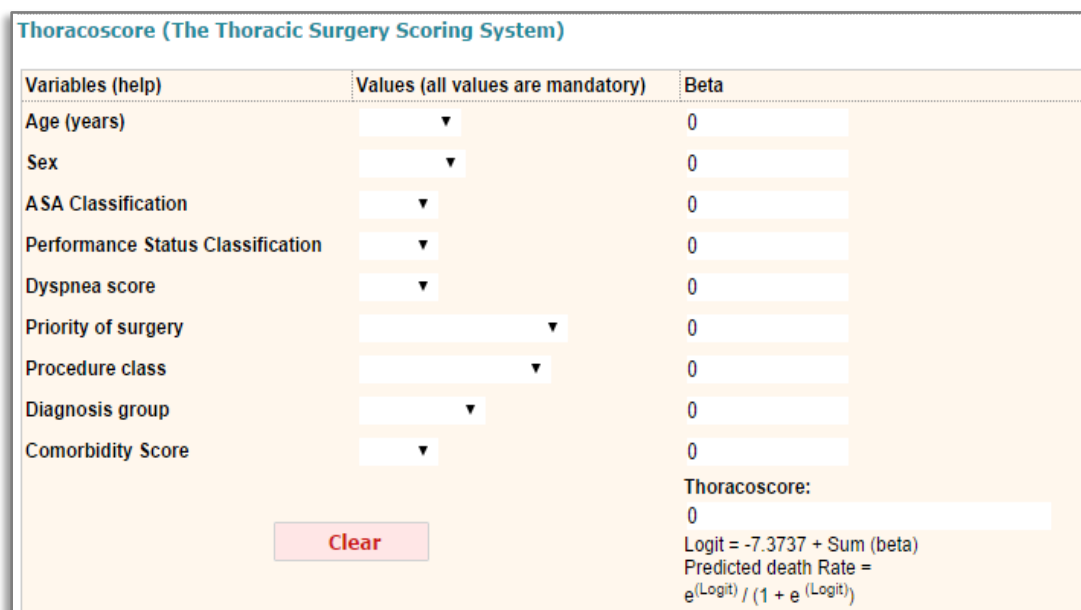
- Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁)

➤ **vezanih za operaciju:**

- Reoperacija
- Hirurški pristup: torakotomija ili video-asistirana torakoskopija (VATS)

3.7.2. Stratifikacija rizika

Vrednost *Thoracscore*-a (očekivani/predviđeni rizik tj. mortalitet) izračunata je za svakog bolesnika ponaosob. Korišten je zvanični kalkulator *Thoracscore*-a dostupan na sledećoj adresi: <http://www.sfar.org/scores2/thoracscore2.php> (Slika 6).



Variables (help)	Values (all values are mandatory)	Beta
Age (years)	▼	0
Sex	▼	0
ASA Classification	▼	0
Performance Status Classification	▼	0
Dyspnea score	▼	0
Priority of surgery	▼	0
Procedure class	▼	0
Diagnosis group	▼	0
Comorbidity Score	▼	0

Clear

Thoracscore:
0
Logit = -7.3737 + Sum (beta)
Predicted death Rate =
 $e^{(\text{Logit})} / (1 + e^{(\text{Logit})})$

Slika 6. Zvanični Thoracscore kalkulator

Kada sagledamo *Thoracscore* model, vidimo da je u njega uključeno nekoliko grupa faktora rizika:

Faktori vezani za bolesnika:

- Godine starosti
- Pol

Faktori vezani za zdravstveno stanje:

- ASA status
- Procena opšteg stanje bolesnika
- Dispnea skor
- Dijagnostička grupa
- Broj komorbiditeta

Faktori vezani za operaciju:

- Hitnost operacije
- Vrsta operacije

3.7.3. Operativne tehnike kod resekcije pluća

Pre započinjanja bilo koje procedure jasno je identifikovana lokalizacija patološkog procesa. Zahvati su se radili klasičnom otvorenom metodom (torakotomija) i minimalno invazivnom metodom (VATS). Kada se grudnom košu pristupalo putem torakotomije, u zavisnosti od lokalizacije patološkog procesa, izvodila se posterolateralna torakotomija ili anterolateralna torakotomija (sa poštedom mišića). Nakon intubacije dvolumenskim tubusom (Carlens ili White) i uvođenja u opštu anesteziju, bolesnik se nameštao u odgovarajući položaj koji je opet zavisio od hirurškog pristupa. Ukoliko se činila posterolateralna torakotomija (presecanje latissimus dorsi mišića) ili video-asistirana torakoskopija (VATS), bolesnik se u zavisnosti od lokalizacije patološkog procesa postavljao u desni ili levi bočni dekubitalni položaj na operacionom stolu. Ukoliko je incizija grudnog koša izvođena putem anterolateralne torakotomije (presecanje serratus anterior mišića), bolesnik je ostavljen u položaju na leđima.

Po ulasku u grudni koš, izvršena je detaljna i kompletna eksploracija zida grudnog koša i kompletnog plućnog parenhima. Na ovaj način se tragalo za dokazima metastatske bolesti koji bi usloveli prekidanje dalje procedure.

Za izvođenje svih resekcije pluća, praćeno je nekoliko uopštenih koraka:

- Disekcija i izolacija hilusa i plućne arterije
- Izlaganje plućnog parenhima
- Izolacija disajnih i vaskularnih struktura
- Resekcija
- Anastomoze disajnih i vaskularnih struktura
- Vodena proba i zatvaranje grudnog koša

Praćena su i sledeća ključna načela za izvođenje resekcije:

1. Bolesnicima kojima je rađena medijastinoskopija odstranjene su uvećane medijastinalne limfne žlezde. Resekcija nije izvođena ukoliko je ustanovljeno prisustvo metastaza.
2. Ukoliko je rađen VATS, obezbeđeni su svi neophodni uslovi za konverziju u klasičnu torakotomiju. Konverzija u klasičnu torakotomiju je rađena kod bolesnika kojima je narušena bezbednost daljeg izvođenja procedure (nejasna anatomija ili krvarenje iz velikog krvnog suda, nepostojeće incizure, guste intrapleuralne adhezije).
3. Kod lezija nedokazane etiologije, uzet materijal je pregledan *ex tempore* metodom mrzlog reza kao i definitivnim patohistološkim pregledom kako bi se dokazalo da li se radi o malignitetu.
4. Maligni ili potencijalno maligni materijali su ekstrahovani, intaktni nakon ubacivanja unutar specijalne vrećice.

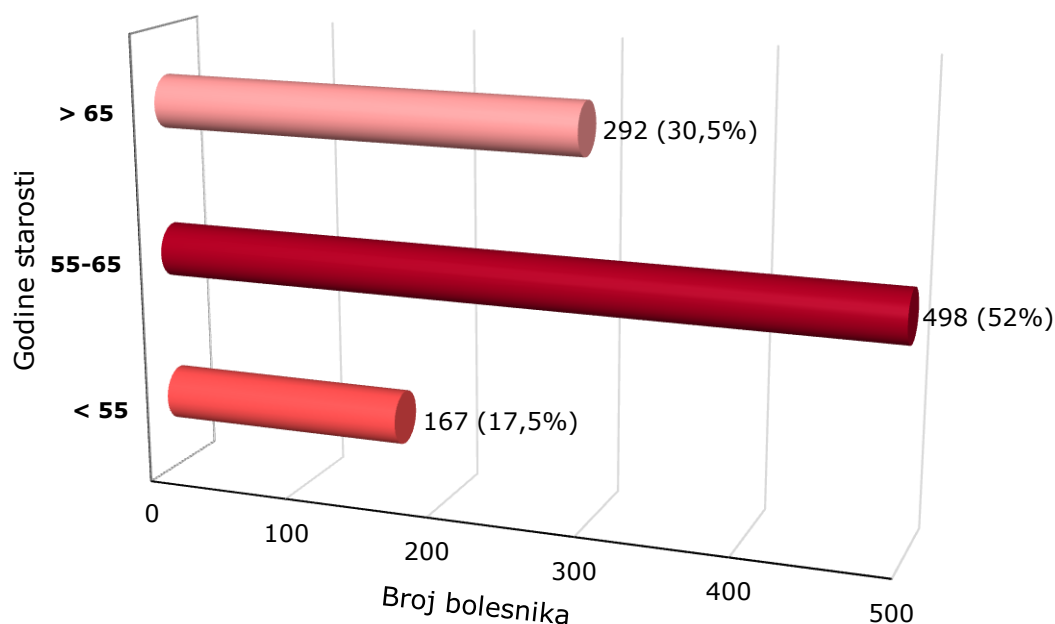
4. REZULTATI

U studiju je uključeno 957 bolesnika koji su operisani na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine tokom posmatranog perioda. Svi bolesnici su ispunjavali kriterijume navedene pod tačkom 3.1.

4.1. Prediktivni faktori rizika i uzorak

4.1.1. Godine starosti

Od ukupnog broja bolesnika, najveći deo činili su bolesnici od 55 do 65 godina starosti (Grafikon 1). Prosečna starost ukupne populacije uzorka iznosila je $62 \pm 7,52$ godina. Prosečna starost populacije muškog pola bila je $61 \pm 7,74$ godina, dok je kod ženske populacije bila viša i iznosila je $63 \pm 7,43$ godina.



Grafikon 1. *Struktura uzorka u odnosu na godine starosti*

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

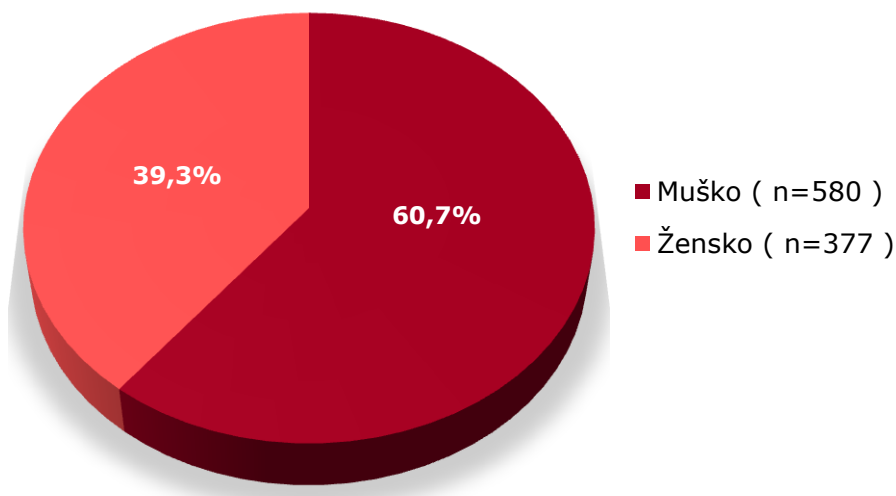
Osobe 65 godina i starije imale su 3 puta veći očekivani operativni rizik od osoba mlađih od 55 godina starosti. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,01$) (Tabela 10).

Tabela 10. *Godine starosti: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

GODINE STAROSTI	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracscore</i>)	
		<i>n</i>	%	%	95% CI
<i>< 55 godina</i>	167	3	1,8	1,86	1,56-2,16
<i>55 - 65 godina</i>	498	11	2,2	2,98	2,80-3,16
<i>> 65 godina</i>	292	14	4,8	5,51	5,28-5,74

4.1.2. Pol

U studiju je bilo uključeno 580 (60,7%) bolesnika muškog pola i 377 (39,3%) bolesnika ženskog pola (Grafikon 2).



Grafikon 2. Polna struktura uzorka

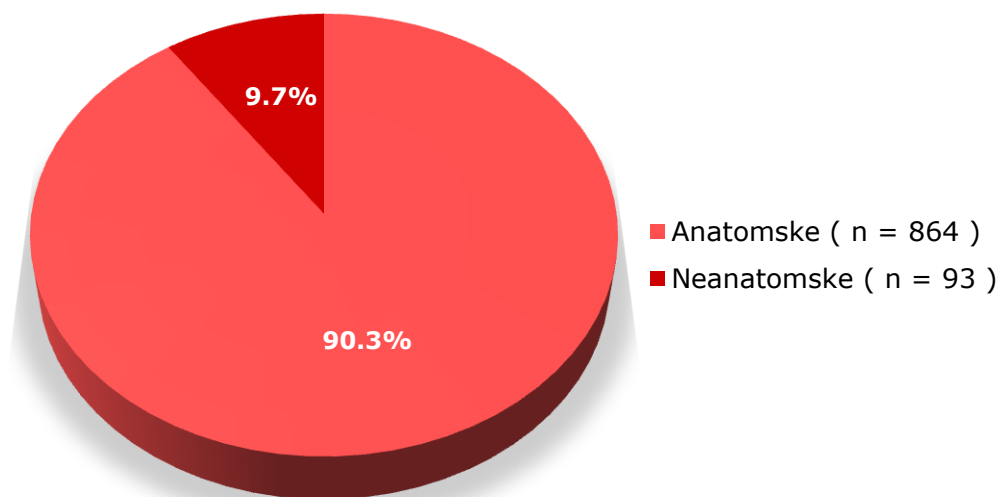
Osobe muškog pola imale su skoro 1,5 puta veći očekivani operativni rizik tj. mortalitet od osoba ženskog pola. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,01$) (Tabela 11).

Tabela 11. Pol: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani.

POL	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracoscore</i>)	
		n	%	%	95% CI
<i>Muški</i>	580	20	3,4	4,3	4,14-4,46
<i>Ženski</i>	377	8	2,1	3,1	2,9-3,3

4.1.3. Vrsta resekcije

Od ukupnog broja urađenih resekcija pluća, preovlađivale su anatomske resekcije sa ukupno 864 (90,3%) operisanih bolesnika, u odnosu na neanatomske resekcije sa ukupno 93 (9,7%) (Grafikon 3).



Grafikon 3. *Struktura uzorka u odnosu na vrstu resekcije*

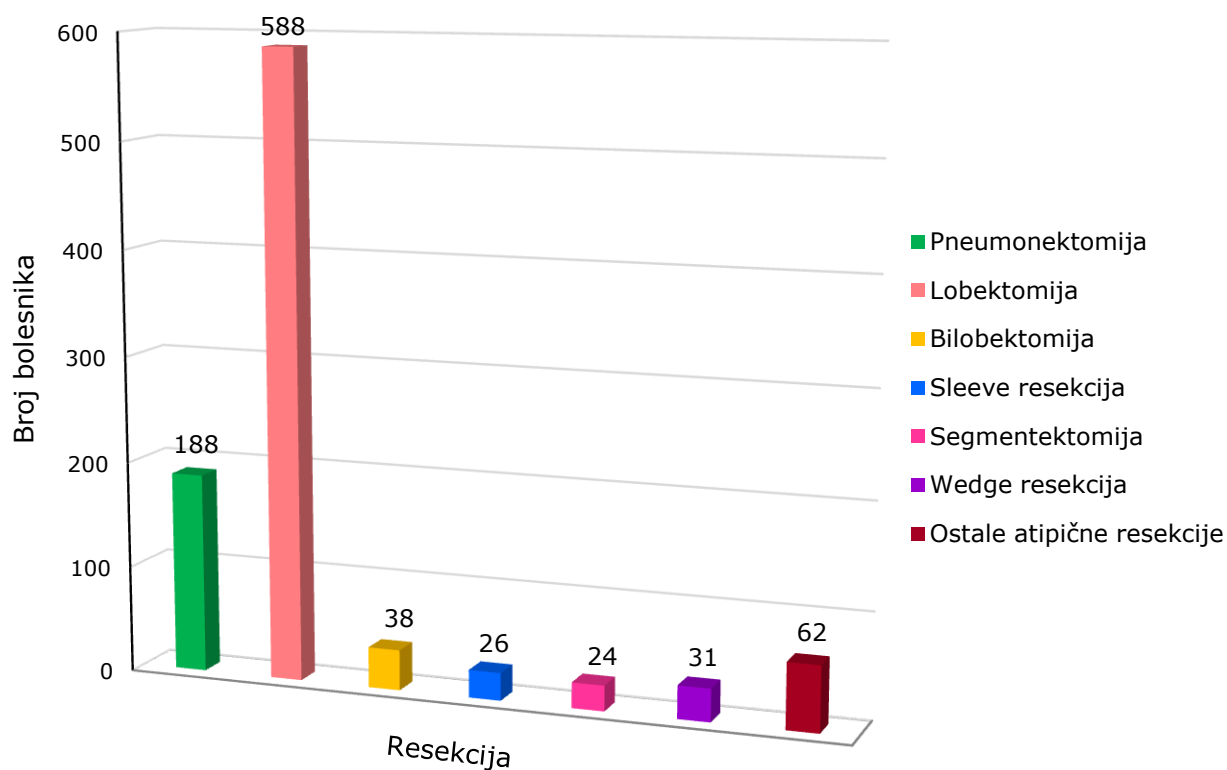
Bolesnici kod kojih su rađene anatomske resekcije imali su 2 puta veći očekivani operativni rizik od bolesnika kod kojih su rađene neanatomske resekcije. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12. *Vrsta resekcije: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

VRSTA RESEKCIJE	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		n	%	%	95% CI
<i>Anatomske</i>	864	27	3,1	3,9	3,77-4,03
<i>Neanatomske</i>	93	1	1,1	1,8	1,39-2,21

4.1.4. Vrsta operacije

Od ukupnog broja urađenih operacija, dominirale su lobektomije sa ukupno 588 (61,4%) operisanih bolesnika, potom pneumonektomije sa 188 (19,7%) operisanih bolesnika, zatim ostale atipične resekcije sa 62 (6,5%) operisana bolesnika, bilobektomije sa 38 (4%), *Wedge* resekcije sa 31 (3,2%), *Sleeve* resekcije sa 26 (2,7%) i, konačno, segmentektomije sa 24 (2,5%) operisana bolesnika (Grafikon 4).



Grafikon 4. Distribucija operacija

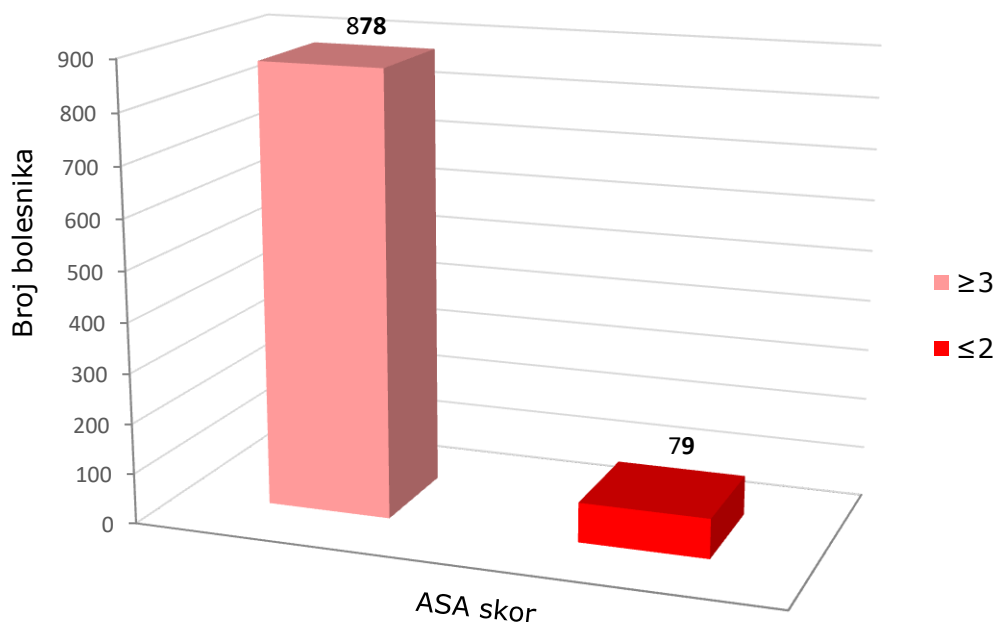
Pneumonektomija je praćena najvišim očekivanim operativnim rizikom tj. mortalitetom koji je 3 puta veći u odnosu na prosek svih ostalih grudno-hirurških operacija zajedno. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,01$) (Tabela 13).

Tabela 13. Vrsta grudno-hirurških operacija: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani

VRSTA OPERACIJE	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		<i>n</i>	%	%	95% CI
<i>Pneumonektomija</i>	188	14	7,5	10,3	10,01-10,59
<i>Lobektomija</i>	588	11	1,9	4,1	3,94-4,26
<i>Bilobektomija</i>	38	1	2,6	4,4	3,76-5,04
<i>Sleeve resekcija</i>	26	1	3,9	5,1	4,33-5,87
<i>Segmentektomija</i>	24	0	0	1,8	1,0-2,6
<i>Wedge resekcija</i>	31	0	0	1,7	0,99-2,4
<i>Ostale atipične resekcije</i>	62	1	1,6	2,7	2,2-3,2

4.1.5. ASA skor

Kao što je i za očekivati kada je reč o grudno-hirurškim operacijama, od ukupnog broja operisanih ASA skor ≥ 3 dodeljen je kod 878 (91,8%) bolesnika (Grafikon 5).



Grafikon 5. *Struktura uzorka u odnosu na ASA skor*

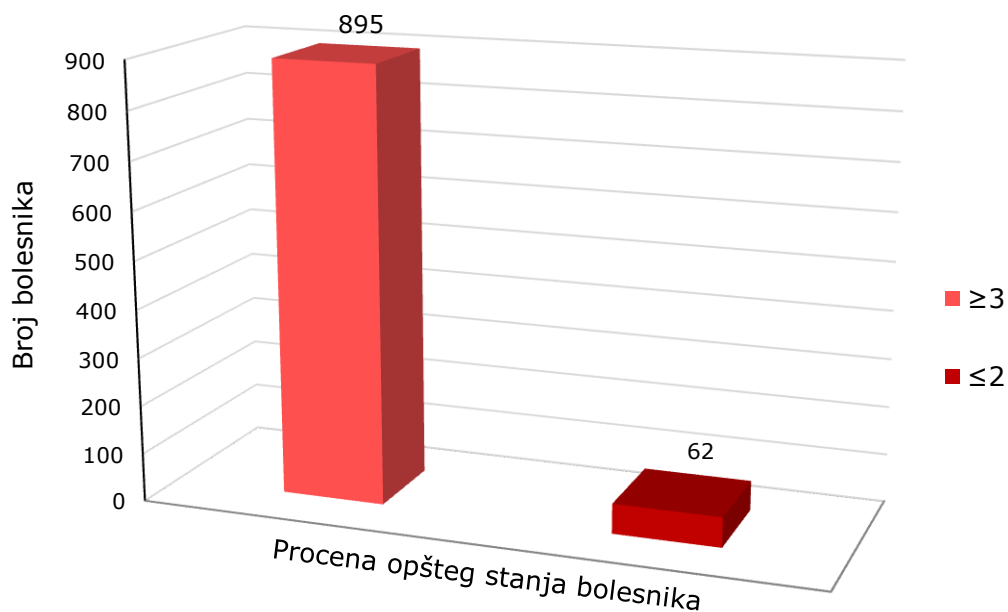
U Tabeli 14. prikazane su prosečne vrednosti mortaliteta operisanih bolesnika u odnosu na ASA skor. Postoji statistički značajna razlika u očekivanom operativnom riziku između ASA ≤ 2 i ASA ≥ 3 ($p < 0,01$).

Tabela 14. *ASA skor: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

ASA skor	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracscore)	
		<i>n</i>	%	%	95% CI
≤ 2	79	1	1,3	2,2	1,76-2,64
≥ 3	878	27	3,1	4,3	4,17-4,43

4.1.6. Procena opšteg stanja bolesnika

Procena opšteg stanja bolesnika nivoa ≤ 2 dodeljena je kod 918 (96%) bolesnika, a nivoa ≥ 3 kod 39 (4%) bolesnika (Grafikon 6).



Grafikon 6. *Struktura uzorka u odnosu na procenu opšteg stanja bolesnika*

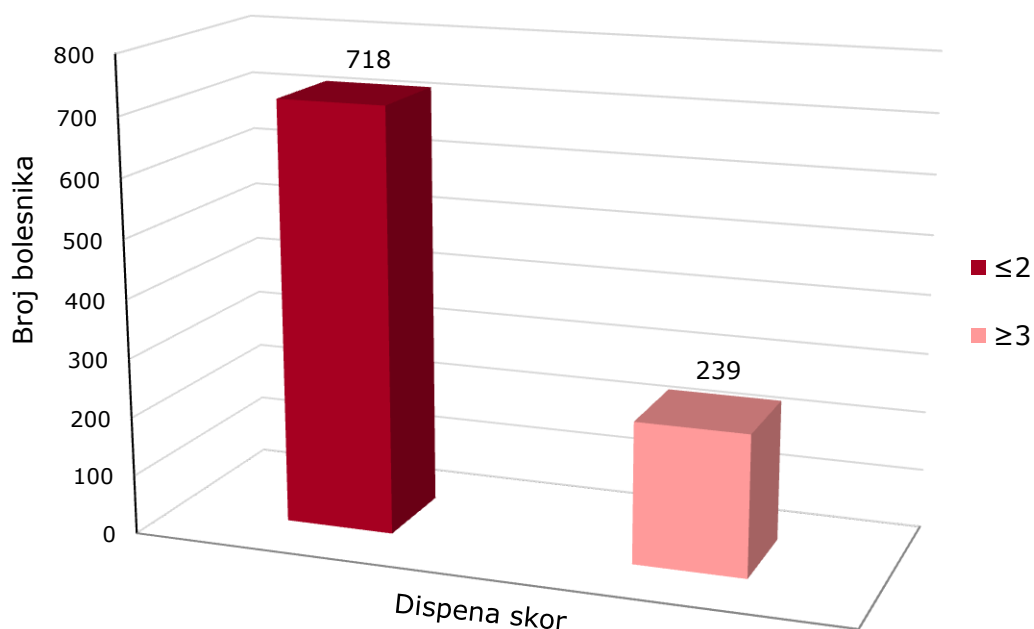
Očekivani operativni rizik se značajno razlikuje između ove dve grupe bolesnika ($p < 0,01$) (Tabela 15).

Tabela 15. *Procena opšteg stanja bolesnika: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

PROCENA OPŠTEG STANJA BOLESNIKA	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		n	%	%	95% CI
≤ 2	895	24	2,7	3,5	3,372-3,63
≥ 3	62	4	6,5	6,7	6,2-7,2

4.1.7. Dispnea skor

Kod svih bolesnika procenjen je dispnea skor koji je kategorizovan kao ≤ 2 kod 718 (75%) bolesnika i ≥ 3 kod 239 (25%) bolesnika (Grafikon 7).



Grafikon 7. *Struktura uzorka u odnosu na dispnea skor*

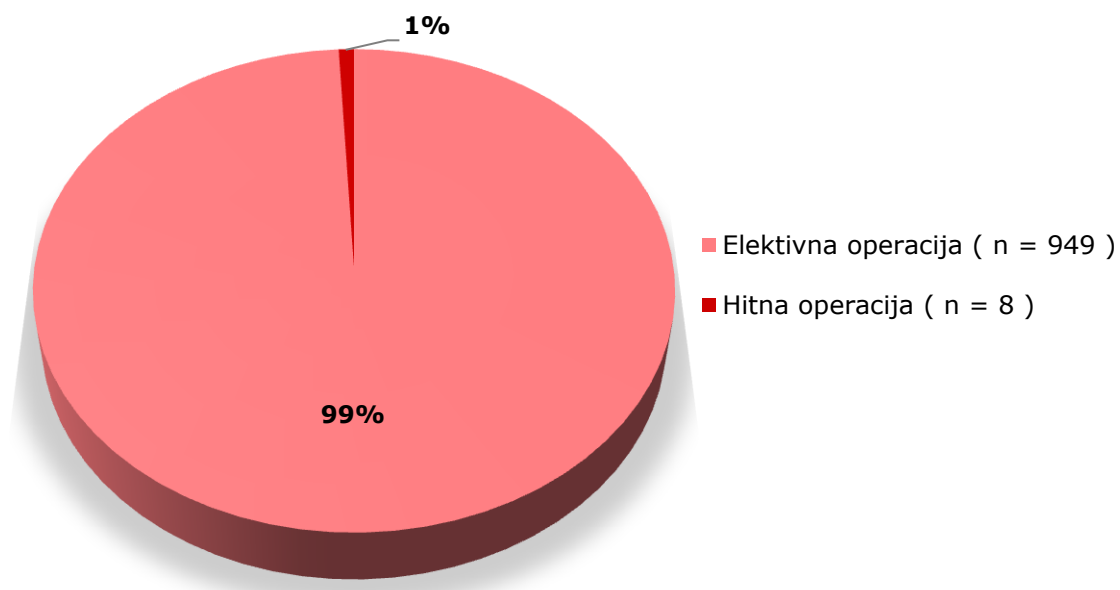
Ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u očekivanom operativnom riziku između ove dve grupe bolesnika ($p < 0,01$) (Tabela 16).

Tabela 16. *Dispnea skor: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

DISPNEA SKOR	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		n	%	%	95% CI
≤ 2	718	16	2,2	3,1	2,95-3,25
≥ 3	239	12	5	6,2	5,95-6,45

4.1.8. Hitnost operacije

U posmatranom periodu urađeno je 949 (99%) elektivnih operacija i 8 (1%) hitnih operacija (Grafikon 8).



Grafikon 8. *Struktura uzorka u odnosu na hitnost operacije*

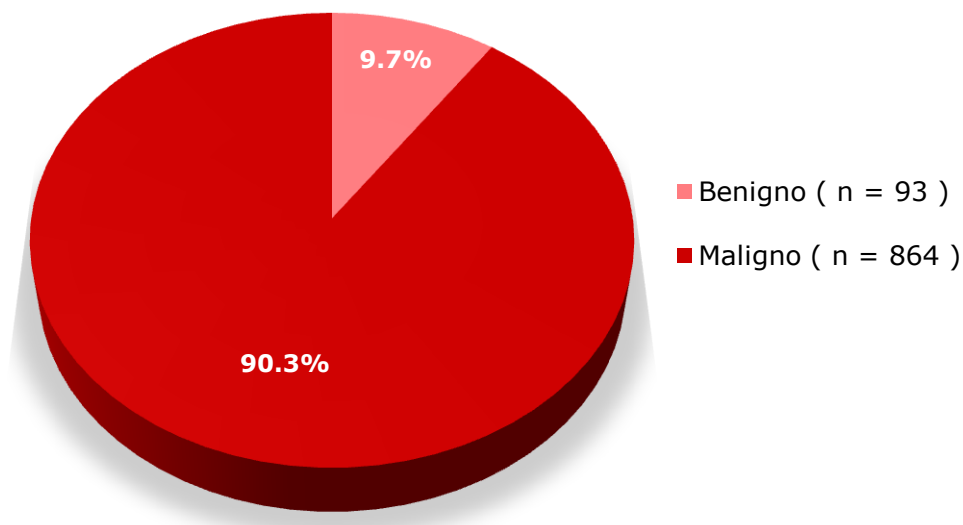
Imajući u vidu da grudno-hirurški bolesnici zahtevaju detaljnu preoperativnu pripremu, očekivani operativni rizik je bio čak 10 puta veći kod hitnih operacija gde nije bilo vremena za istu ($p < 0,05$) (Tabela 17).

Tabela 17. *Hitnost operacije: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

HITNOST OPERACIJE	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		n	%	%	95% CI
<i>Elektivne operacije</i>	949	26	2,7	3,4	3,27-3,53
<i>Hitne operacije</i>	8	2	25	34,9	33,51-36,29

4.1.9. Dijagnostička grupa

Od ukupnog broja operisanih, kod 864 (90,3%) bolesnika postavljena je dijagnoza maligne bolesti. Benigne patološke promene su bile dijagnostifikovane kod 93 (9,7%) bolesnika (Grafikon 9).



Grafikon 9. *Struktura uzorka u odnosu na dijagnostičku grupu*

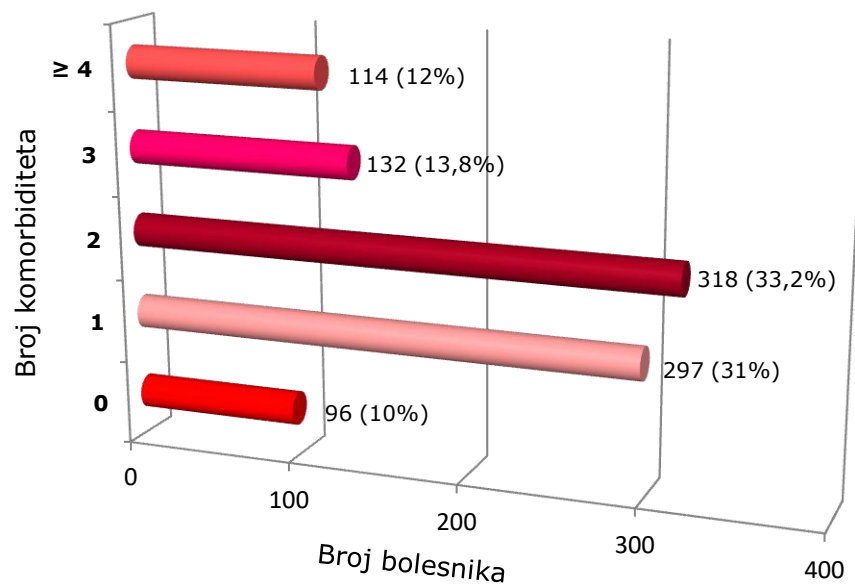
Bolesnici sa malignim oboljenima imali su skoro 3,5 puta veći očekivani operativni rizik ($p < 0,01$) (Tabela 18).

Tabela 18. *Dijagnostička grupa: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

DIJAGNOSTIČKA GRUPA	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (Thoracoscore)	
		n	%	%	95% CI
<i>Benigno</i>	93	0	0	1,2	0,79-1,61
<i>Maligno</i>	864	28	3,2	4,1	3,97-4,23

4.1.10. Komorbiditeti

Komorbiditeti uvršteni u *Thoracoscore* model bili su: pušenje, istorija karcinoma, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, dijabetes melitus, periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB), indeks telesne mase (engl. *Body Mass Index – BMI*) > 30 kg/m², alkoholizam i hiperlipidemija. Tabela 19. prikazuje razliku u broju komorbiditeta kod bolesnika u odnosu na tip resekcije. Razlika između grupa se statistički razlikuje ($p < 0,01$). Najveći broj bolesnika je imao od 1 do 2 simultana faktora rizika (Grafikon 10).



Grafikon 10. *Struktura uzorka u odnosu na broj komorbiditeta*

Bolesnici sa tri ili više komorbiditeta imali su 3,5 puta veći očekivani operativni rizik nego bolesnici bez ijednog komorbiditeta ($p < 0,01$). Zastupljenost komorbiditeta u celokupnom uzorku bila je sledeća: pušenje (52,1%), istorija karcinoma (10,3%), HOBP (12,8%), arterijska hipertenzija (32,6%), kardiovaskularne bolesti (8,4%),

Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

dijabetes melitus (6,2%), periferna arterijska okluzivna bolest (3,9%), gojaznost (9,5%), alkoholizam (4,2%) i hiperlipidemija (3,1%).

Tabela 19. Broj komorbiditeta: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani

BROJ KOMORBIDITETA	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracoscore</i>)	
		<i>n</i>	%	%	95% CI
<i>0</i>	96	1	1	1,7	1,3-2,1
<i>1</i>	297	5	1,7	2,5	2,27-2,73
<i>2</i>	318	9	2,8	3,8	3,58-4,02
<i>3</i>	132	6	4,6	5,4	5,06-5,74
<i>≥ 4</i>	114	7	6,1	7,1	6,73-7,47

4.2. Mortalitet: očekivani i stvarni

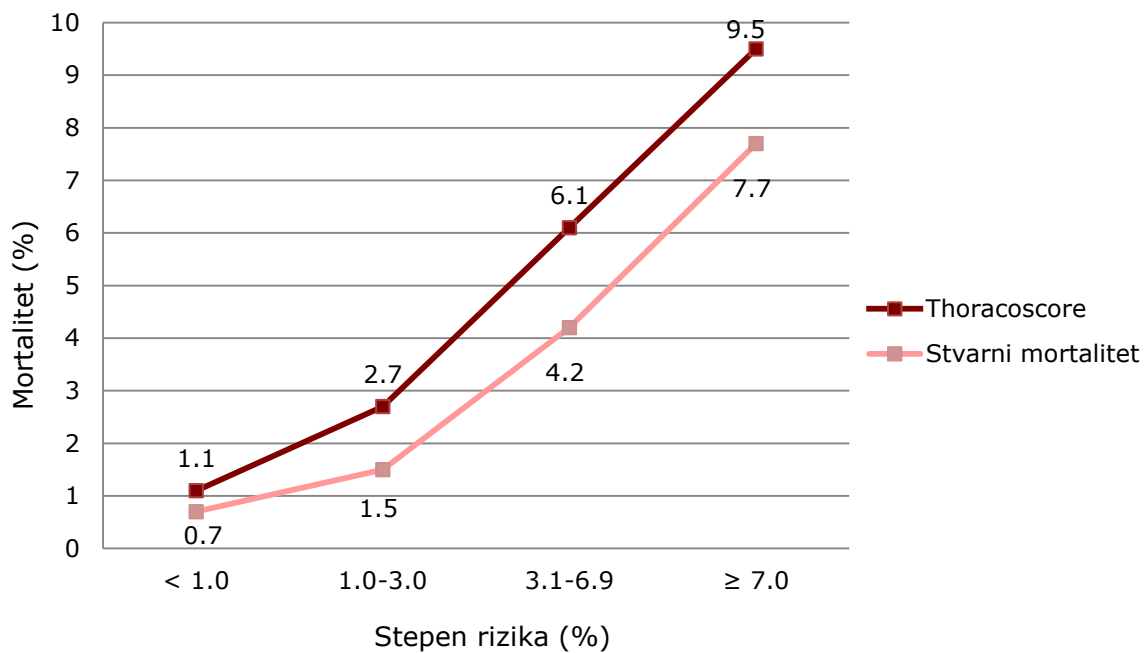
U Tabeli 20. prikazan je stvarni mortalitet u odnosu na vrstu operacije na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Osim ovoga, za svaku vrstu operacije analiziran je i ukupni mortalitet u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika (Tabela 21, Grafikon 11). Kada se uporede stvarni i očekivani mortalitet u odnosu na stepen rizika, *Thoracscore* model je pokazao zadovoljavajuće rezultate jedino u grupi niskog rizika ($p < 0,01$), a procenio je mortalitet u grupama umerenog, visokog i veoma visokog rizika ($p < 0,05$). Korelacija između očekivanog i stvarnog mortaliteta iznosila je 0,62.

Tabela 20. Prikaz stvarnog mortaliteta u odnosu na vrstu operacije

VRSTA OPERACIJE	Broj bolesnika	MORTALITET			
		DA		NE	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Pneumonektomija</i>	188	14	7,5	174	92,5
<i>Lobektomija</i>	588	11	1,9	577	98,1
<i>Bilobektomija</i>	38	1	2,6	37	97,4
<i>Sleeve resekcija</i>	26	1	3,9	25	96,1
<i>Segmentektomija</i>	24	0	0	24	100
<i>Wedge resekcija</i>	31	0	0	31	100
<i>Ostale atipične resekcije</i>	62	1	1,6	61	98,4
UKUPNO	957	28	2,9	929	97,1

Tabela 21. Stvarni i očekivani mortalitet u odnosu na stepen rizika

STEPEN RIZIKA	Broj bolesnika	MORTALITET			
		Stvarni		Očekivani (Thoracoscoring)	
		n	%	%	95% CI
Nizak rizik <1%	288	2	0,7	1,1	0,87- 1,33
Umeren rizik 1-3%	274	4	1,5	2,7	2,46-2,94
Visok rizik 3-7%	239	10	4,2	6,1	5,85-6,36
Veoma visok rizik > 7 %	156	12	7,7	9,5	9,18-9,82
UKUPNO	957	28	2,9	4,7	4,57-4,83



Grafikon 11. Mortalitet u odnosu na stepen rizika

4.2.1. Predikcija mortaliteta Thoracscore modelom

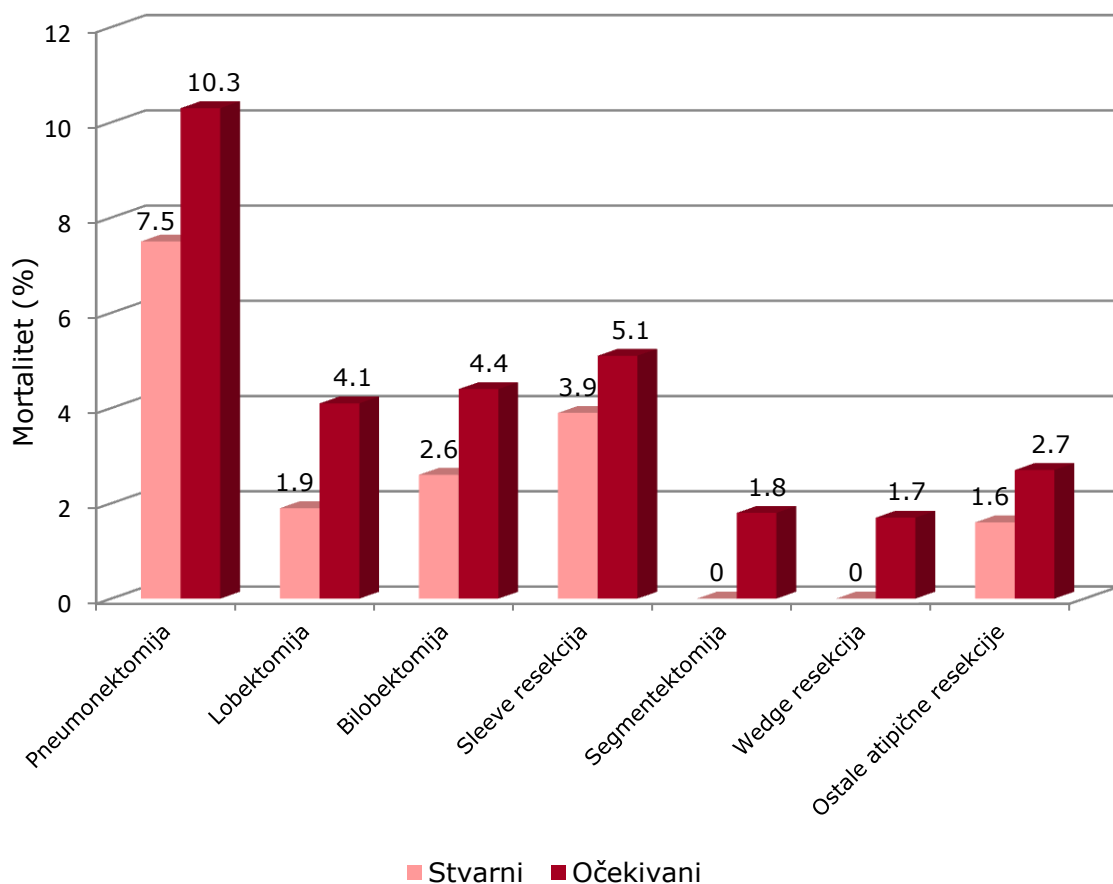
Kako je objašnjeno u Metodama, upotrebom zvaničnog *Thoracscore* kalkulatora izračunat je očekivani mortalitet kod anatomske i neanatomske resekcije pluća. U Tabeli 22. prikazane su prosečne vrednosti očekivanog mortaliteta putem *Thoracscore*-a u odnosu na stvarni mortalitet. Razlika između stvarnog i očekivanog mortaliteta je statistički značajna za sve resekcije.

Grafikon 12. pokazuje odnos između očekivanog i stvarnog mortaliteta za sve vrste operacija.

Tabela 22. Odnos između očekivanog i stvarnog mortaliteta

	Stvarni mortalitet (%)	Očekivani mortalitet prema <i>Thoracscore</i> -u (%)	<i>p</i>
<i>Pneumonektomija</i>	7,5	10,3	<i>p</i> <0,01
<i>Lobektomija</i>	1,9	4,1	<i>p</i> <0,01
<i>Bilobektomija</i>	2,6	4,4	<i>p</i> <0,05
<i>Sleeve resekcija</i>	3,9	5,1	<i>p</i> <0,05
<i>Segmentektomija</i>	0	1,8	<i>p</i> <0,05
<i>Wedge resekcija</i>	0	1,7	<i>p</i> <0,05
<i>Ostale atipične resekcije</i>	1,6	2,7	<i>p</i> <0,05
UKUPNO	2,9	4,7	<i>p</i> <0,01

Thoracoscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća



Grafikon 12. Odnos između očekivanog i stvarnog mortaliteta za sve vrste operacija

U Tabeli 23. prikazan je indeksirani mortalitet (engl. *Risk-adjusted mortality rate*) koji se koristi za procenu kvaliteta rada zdravstvene ustanove. Ukoliko je indeksirani mortalitet manji od 1, to znači da je zdravstvena ustanova imala manji broj smrtnih slučajeva u odnosu na očekivani tj. predviđeni broj.

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

Tabela 23. *Stvarni mortalitet indeksiran u odnosu na očekivani na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine*

	Stvarni mortalitet/Očekivani mortalitet (<i>Thoracscore</i>)
<i>Pneumonektomija</i>	0,73
Lobektomija	0,46
<i>Bilobektomija</i>	0,59
<i>Sleeve resekcija</i>	0,77
<i>Segmentektomija</i>	0
<i>Wedge resekcija</i>	0
<i>Ostale atipične resekcije</i>	0,59
ZBIRNO	0,62

4.3. Faktori rizika koji nisu uključeni u *Thoracoscoring* model

Kao što je navedeno u Metodama ove disertacije, analizirano je nekoliko faktora koji nisu uključeni u originalni *Thoracoscoring* model. U Tabeli 24. je prikazana distribucija ovih faktora.

Tabela 24. Distribucija faktora rizika koji nisu uključeni u *Thoracoscoring* model

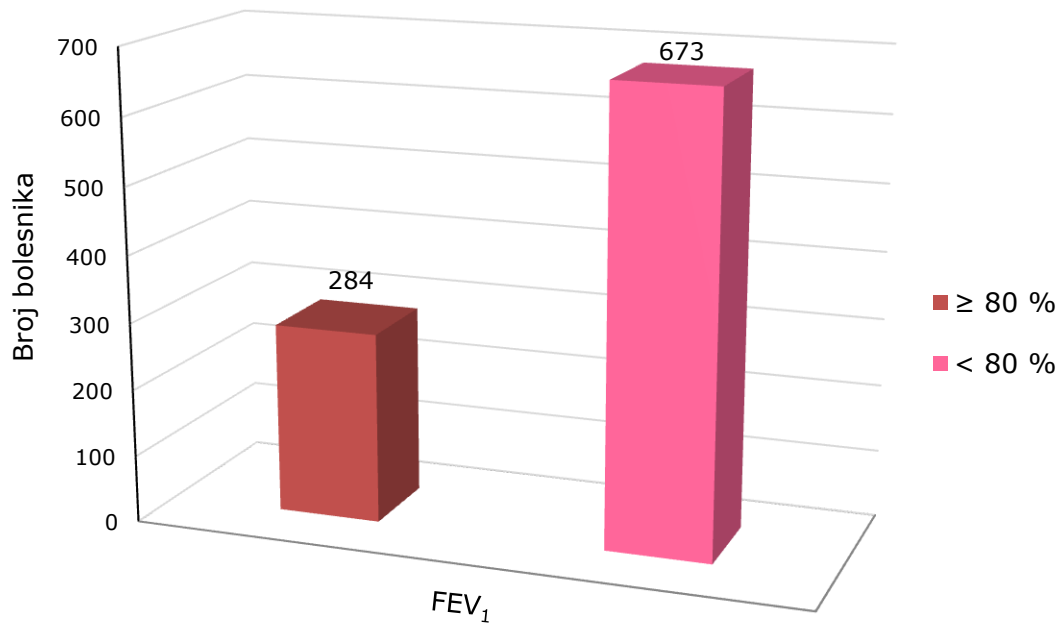
FAKTORI RIZIKA	FEV ₁		HIRURŠKI PRISTUP		REOPERACIJA	
	≥ 80%	< 80%	Torakotomija	VATS	Da	Ne
BROJ OPERISANIH (n)	284	673	642	315	11	946

4.3.1. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

Kod većine bolesnika, 673 (70,3%), FEV₁ bio je manji od 80% (Grafikon 13). Očekivani operativni rizik, tj. mortalitet bolesnika čiji FEV₁ je bio manji od 80% se statistički značajno razlikuje od očekivanog operativnog rizika grupe bolesnika čiji FEV₁ je bio veći ili jednak 80% ($p < 0,01$) (Tabela 25).

Tabela 25. FEV₁: očekivani mortalitet u odnosu na stvarni

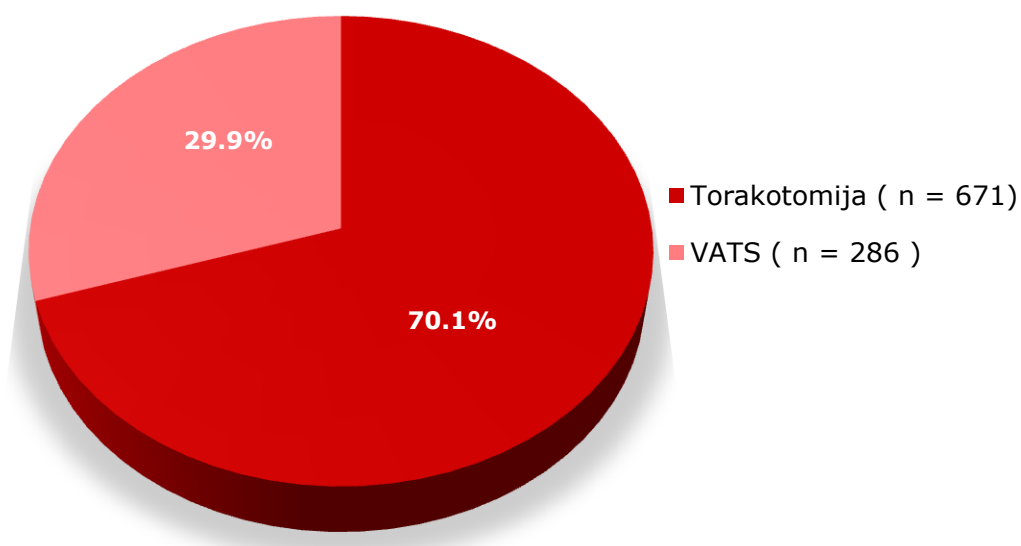
FEV ₁	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracoscoring</i>)	
		n	%	%	95% CI
FEV₁ ≥ 80%	284	4	1,4	2,6	2,37-2,83
FEV₁ < 80%	673	24	3,6	4,8	4,65-4,95



Grafikon 13. Struktura uzorka u odnosu na FEV₁

4.3.2. Hirurški pristup

Od ukupnog broja resekcija, hirurški pristup u vidu torakotomije urađen je kod 671 (70,1%) bolesnika, dok je kod 286 (29,9%) operisanih bolesnika urađen VATS (Grafikon 14). Očekivani operativni rizik, tj. mortalitet bolesnika kod kojih se torakalnoj šupljini pristupilo putem VATS se statistički značajno razlikuje od operativnog rizika grupe bolesnika kod kojih je urađena torakotomija ($p < 0,01$) (Tabela 26).



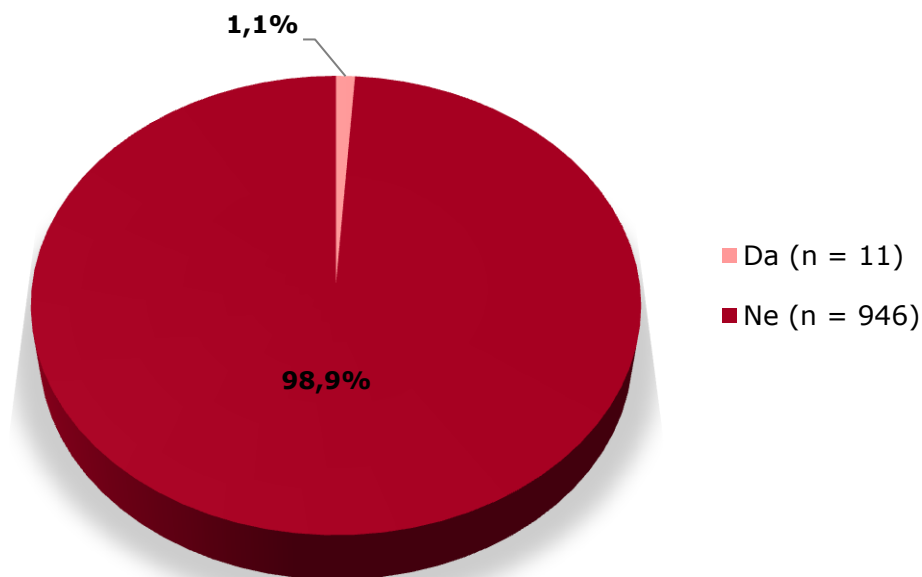
Grafikon 14 . Hirurški pristup: odnos između torakotomije i VATS

Tabela 26. Hirurški pristup: očekivani mortalitet u odnosu na stvarni

HIRURŠKI PRISTUP	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracoscore</i>)	
		n	%	%	95% CI
<i>Torakotomija</i>	671	24	3,6	4,8	4,65-4,95
<i>VATS</i>	286	4	1,4	2,1	1,87-2,33

4.3.3. Reoperacija

Iako je kod malog broja bolesnika rađena reoperacija (Grafikon 15), reoperisani bolesnici su imali ubedljivo veći očekivani operativni rizik u odnosu na bolesnike koji su se po prvi put operisali. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,05$) (Tabela 27).



Grafikon 15. *Struktura uzorka u odnosu na reoperaciju*

Tabela 27. *Reoperacija: očekivani mortalitet u odnosu na stvarni*

REOPERACIJA	Broj bolesnika	Stvarni mortalitet		Očekivani mortalitet (<i>Thoracoscore</i>)	
		<i>n</i>	%	%	95% CI
<i>Da</i>	11	5	45,4	53,4	52,22-4,58
<i>Ne</i>	946	23	2,4	3,6	3,47-3,73

4.4. Prediktori operativnog rizika

Kako je ranije objašnjeno, operativni rizik, u ovom slučaju mortalitet, je dihotoma promenljiva. Da bi se ustanovili nezavisni prediktivni faktori operativnog rizika, prvo je urađena univarijantna analiza, a nakon toga i multivarijantna analiza putem logističke regresije. Nakon univarijantne analize, varijable čiji nivo statističke značajnosti je bio manji ili jednak 0,05 uvrštene su u multivarijantni model i potom analizirane logističkom regresijom. Univarijantnom analizom devet faktora rizika iz originalnog *Thoracscore* modela, potvrđeno je da su svi nezavisni prediktori rizika i u našoj populaciji bolesnika. Dodatno su analizirana tri potencijalna faktora rizika (FEV₁, hirurški pristup i reoperacija) koji su se takođe pokazali kao nezavisni prediktori operativnog rizika. Prediktori operativnog rizika procenjeni su pomoću *Odds* logaritma (engl. *Odds ratio* – OR) i χ^2 testa. Rezultati multivarijantne logističke regresije su prikazani u Tabeli 28.

Godine starosti su direktno povezane sa operativnim rizikom. Rizik je bio 3 puta veći za bolesnike starije od 65 godine (OR 3,011, $p < 0,01$). Muški pol je takođe prediktor operativnog rizika (OR 1,472, $p < 0,01$). Vrsta operacije usko je povezana sa operativnim rizikom ($p < 0,01$). Bolesnici kod kojih je rađena pneumonektomija imali su operativni rizik koji je bio 3 puta veći od rizika bolesnika kod kojih su rađene druge vrste resekcija (OR 2,997). Veći ASA skor, viši stepen pri proceni opšteg stanja bolesnika, kao i veća ocena za dispnea skor povezani su sa većim operativnim rizikom: OR 2,007 ($p < 0,01$) za ASA 3 skor, OR 1,996 ($p < 0,01$) za procenu opšteg stanja bolesnika koja je bar trećeg stepena, i OR 2,145 ($p < 0,01$) za dispnea skor koji ima ocenu 3 ili više. Prioritet operacije uticao je na operativni rizik. Hitne operacije bile su povezane sa znatno većim operativnim rizikom. Ovaj rizik bio je 10 puta (OR 9,892,

$p < 0,05$) veći od rizika povezanog sa elektivnim operacijama. Kada je u pitanju dijagnostička grupa, bolesnici kod kojih je postavljena dijagnoza maligniteta imali su skoro 3,5 puta veći operativni rizik (OR 3,546, $p < 0,01$) u odnosu na bolesnike sa benignom patologijom. Broj komorbiditeta povezan je sa operativnim rizikom. Bolesnici sa tri komorbiditeta imali su 3,5 puta veći operativni rizik (OR 3,526, $p < 0,01$) u odnosu na bolesnike bez ijednog komorbiditeta. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) direktno je povezan sa operativnim rizikom. Bolesnici čiji je FEV₁ manji od 80% imali su skoro 2 puta veći operativni rizik (OR 1,886, $p < 0,01$). Operativni rizik bio je znatno veći kod reoperisanih bolesnika (OR 14,092, $p < 0,05$). Dva puta veći rizik ustanovljen je kod bolesnika kod kojih je rađena torakotomija (OR 2,057, $p < 0,01$).

Tabela 28. Prediktori operativnog rizika

Varijable	Odds ratio (OR)	95% Confidence interval	p
GODINE STAROSTI			
< 55	1		
55 - 65	2,448	2,2723-2,6236	<0,01
≥ 65	3,011	2,7816-3,2404	<0,01
POL			
Ženski	1		
Muški	1,472	1,3092-1,6347	<0,01
ASA skor			
≤ 2	1		
≥ 3	2,007	1,8747-2,1393	<0,01
PROCENA OPŠTEG STANJA BOLESNIKA			
≤ 2	1		
≥ 3	1,996	1,4981-2,4938	<0,01
DISPNEA SKOR			
≤ 2	1		
≥ 3	2,145	1,8914-2,3985	<0,01
HITNOST OPERACIJE			
Elektivna	1		
Hitna	9,892	8,5061-11,2779	<0,05
VRSTA OPERACIJE			
Ostale operacije	1		
Pneumonektomija	2,997	2,7111-3,2828	<0,01
DIJAGNOSTIČKA GRUPA			
Benigno	1		
Maligno	3,546	3,4126-3,6793	<0,01
BROJ KOMORBIDITETA			
0	1		
≤ 2	2,751	2,6039-2,898	<0,01
≥ 3	3,526	3,2761-3,7759	<0,01
FEV₁			
≥ 80%	1		
< 80%	1,886	1,7349 – 2,0371	<0,01
HIRURŠKI PRISTUP			
VATS	1		
Torakotomija	2,057	1,9057 – 2,2083	<0,01
REOPERACIJA			
Ne	1		
Da	14,092	12,9101 – 15,2739	<0,05

4.5. Lokalni model za procenu rizika u grudnoj hirurgiji

Uzimajući u obzir navedene podatke, nakon detaljnih statističkih analiza, kreiran je sopstveni, lokalni sistem za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji (Slika 7).

Za svih dvanaest nezavisnih prediktora tj. promenljivih je izračunat beta (β) koeficijent (Tabela 29) koji je balansiran u odnosu na uzorak te je dobijena nova jednačina za izračunavanje očekivanog operativnog rizika.

TORAKOSKOR KAMENICA

Lokalni sistem za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji

Varijabla	Vrednost	β koeficijent
Godine starosti	55-65	0.272
Pol	Žensko	0
ASA skor	≥ 3	0.2078
Procena opšteg stanja	≤ 2	0
Dispnea skor	≤ 2	0
Hitnost operacije	Elektivna	0
Vrsta operacije	Pneumonektomija	0.8993
Dijagnostička grupa	Maligno	0.9435
Komorbiditeti	≤ 2	0.2691
FEV1	$\geq 80\%$	0
Hirurški pristup	Torakotomija	0.4263
Reoperacija	Ne	0

BRIŠI

Očekivani operativni rizik: 4.832%

Slika 7. Primer: lokalni sistem za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji

Sledeći metod za analizu modela logističke regresije korišten je za procenu očekivanog operativnog rizika (mortaliteta):

1) Nakon što se unesu neophodne vrednosti za bolesnika, upotrebom koeficijenata koji su određeni iz jednačine regresione analize, takozvane *Odds* (šanse) dobijene su iz sledeće kalkulacije:

$$\begin{aligned} Odds = \exp [& - 5,9983 + (0,272 \text{ ako je kod za } \textit{Godine starosti} \text{ 1 ili } 0,5987 \text{ ako je kod} \\ & 2) + (0,1856 \text{ ako je kod za } \textit{Pol} \text{ 1}) + (0,2078 \text{ ako je kod za } \textit{ASA skor} \text{ 1}) + (0,2864 \text{ ako} \\ & \text{ je kod za } \textit{Procena opšteg stanja bolesnika} \text{ 1}) + (0,3992 \text{ ako je kod za } \textit{Dispnea skor} \\ & 1) + (0,3895 \text{ ako je kod za } \textit{Hitnost operacije} \text{ 1}) + (0,8993 \text{ ako je kod za } \textit{Vrsta} \\ & \textit{operacije} \text{ 1}) + (0,9435 \text{ ako je kod za } \textit{Dijagnostička grupa} \text{ 1}) + (0,2691 \text{ ako je kod za} \\ & \textit{Komorbiditeti} \text{ 1 ili } 0,4306 \text{ ako je kod 2}) + (0,6682 \text{ ako je kod za } \textit{FEV}_1 \text{ 1}) + (0,4263 \\ & \text{ ako je kod za } \textit{Hirurški pristup} \text{ 1}) + (0,9871 \text{ ako je kod za } \textit{Reoperacija} \text{ 1})] = - 5,9983 \\ & + \text{Sum (beta)}. \end{aligned}$$

2) Verovatnoća (engl. *Odds*) očekivanog operativnog rizika izračunata je pomoću sledeće formule: očekivani operativni rizik = $e^{\text{Logit}}/(1+e^{\text{Logit}})$, gde je $e = 2,71828$.

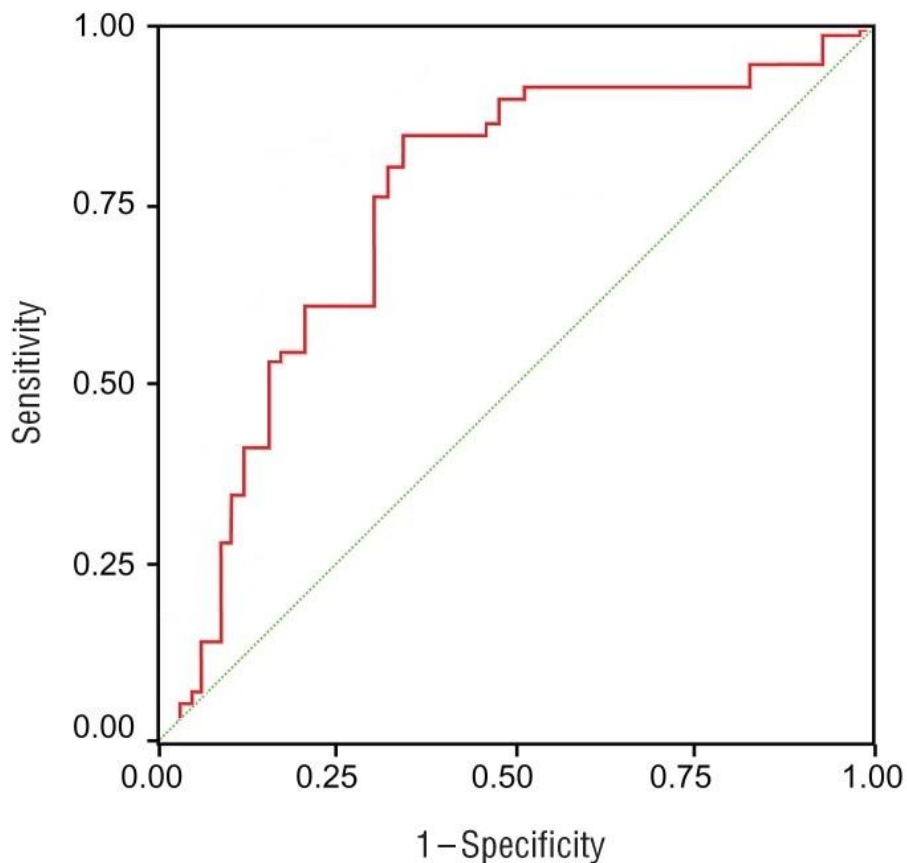
Tabela 29. Beta koeficijenti za faktore rizika u lokalnom sistemu za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji

TORAKOSKOR KAMENICA			
VARIJABLA	Vrednost	Kod	β koeficijent
Godine starosti	<55	0	
	55-65	1	0,272
	>65	2	0,5987
Pol	Muški	0	
	Ženski	1	0,1856
ASA skor	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0,2078
Procena opšteg stanja bolesnika	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0,2864
Dispnea skor	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0,3992
Hitnost operacije	Elektivna operacija	0	
	Hitna operacija	1	0,3895
Vrsta operacije	Druge operacije	0	
	Pneumonektomija	1	0,8993
Vrsta oboljenja	Benigno	0	
	Maligno	1	0,9435
Komorbidity	0	0	
	≤ 2	1	0,2691
	≥ 3	2	0,4306
FEV₁	$\geq 80\%$	0	
	<80%	1	0,6682
Hirurški pristup	VATS	0	
	Torakotomija	1	0,4263
Reoperacija	Ne	0	
	Da	1	0,9871
KONSTANTA			-5,9983

4.6. Validacija modela

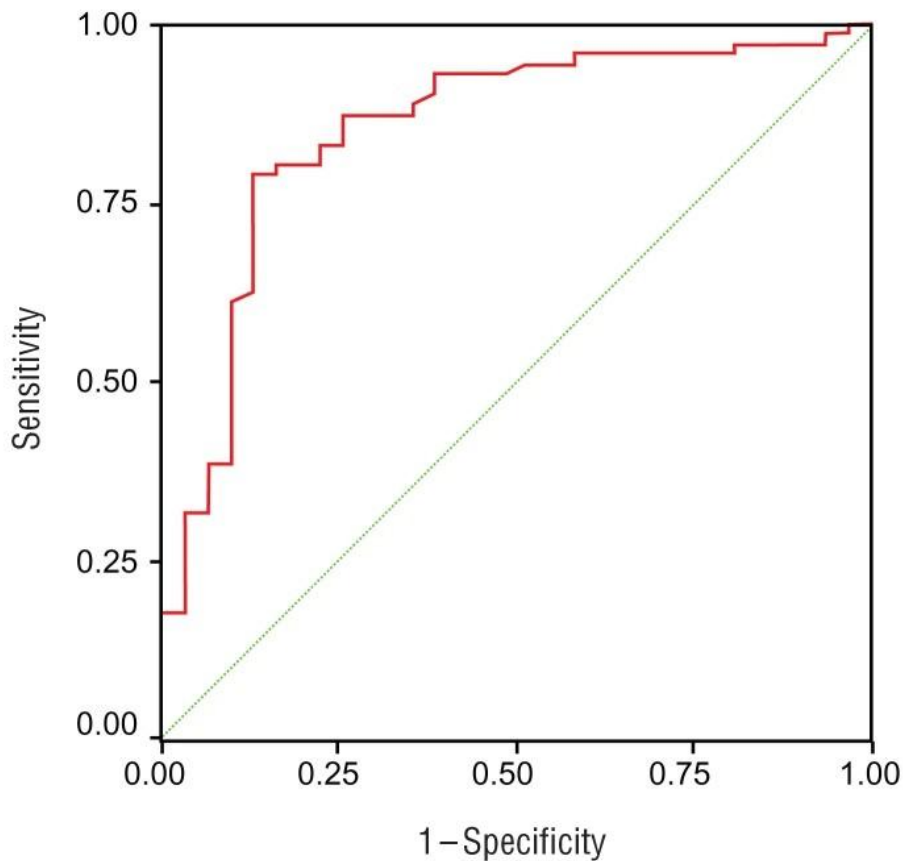
4.6.1. Diskriminativna moć modela

Kako je opisano u Uvodu, diskriminativna moć modela se može ustanoviti pomoću C-indeksa koji je identičan površini ispod ROC krive. Površina ispod krive (AUC) za originalni *Thoracscore* model iznosila je 0,76. Ta vrednost spada u domen dobre diskriminacije (Grafikon 16). Ipak, lokalni model za procenu mortaliteta u grudnoj hirurgiji je imao veću površinu ispod krive (AUC = 0,85), što ukazuje na odličnu diskriminativnu moć (Grafikon 17).



<i>C-index</i>	<i>95% Confidence interval</i>
0,76	0,63 – 0,89

Grafikon 16. ROC kriva za *Thoracscore* model; Area under the curve (AUC)



<i>C-index</i>	<i>95% Confidence interval</i>
0,85	0,72 – 0,98

Grafikon 17. ROC kriva za lokalni model za procenu mortaliteta u grudnoj hirurgiji; Area under the curve (AUC)

4.6.2. Kalibrisanost modela

Kalibrisanost modela je određena pomoću Hosmer-Lemeshow testa. Upotrebom ove statističke analize poređen je stvarni i očekivani operativni rizik (mortalitet). U Tabeli 30. je prikazano da se stvarni mortalitet statistički značajno razlikuje od očekivanog mortaliteta koji je predviđen *Thoracscore*-om ($p < 0,05$). Nasuprot njemu, lokalni

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

model za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji daje predikciju mortaliteta koja se, u statističkom smislu, ne razlikuje od stvarnog mortaliteta ($p = NS$) (Tabela 31). Hosmer-Lemeshow test je bio statistički značajan ($p = 0,18$) za *Thoracscore* model, što ukazuje na lošu kalibrisanost. Nasuprot njemu, Hosmer-Lemeshow test za lokalni model nije bio statistički značajan ($p = 0,82$), ukazujući na dobru kalibrisanost.

Tabela 30. *Thoracscore: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

<i>Stvarni mortalitet (%)</i>	<i>Očekivani mortalitet prema Thoracscore-u (%)</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>p</i>
2,9	4,7	4,57-4,83	$p < 0,01$

Tabela 31. *Lokalni model za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji: stvarni mortalitet u odnosu na očekivani*

<i>Stvarni mortalitet (%)</i>	<i>Očekivani mortalitet prema Thoracscore-u (%)</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>p</i>
2,9	3,5	3,37-3,63	$p = NS$

Shodno navedenim rezultatima, može se zaključiti da, iako *Thoracscore* ima dobru diskriminativnu moć, neophodno je uraditi njegovu rekalkulaciju kako bi se povećala preciznost predikcije ishoda nakon resekcija pluća. Istovremeno, lokalni model poseduje odličnu diskriminativnu moć i dobru kalibrisanost, te je mogućnost lokalnog modela da predvidi očekivani operativni rizik u našim uslovima bila je zadovoljavajuća.

5. DISKUSIJA

U 21. veku i eri ubrzanog tehnološkog napretka, hirurške procedure i dalje nose stepen operativnog rizika koji nikako nije zanemarljiv, kako su smislu mortaliteta tako i u smislu morbiditeta. Radi adekvatne selekcije bolesnika u mnogim granama medicine razvijeni su modeli za stratifikaciju rizika i predikciju mortaliteta. Cilj svakog od tih modela je da spozna i proceni rizik od nastanka komplikacija i/ili perioperativnog letalnog ishoda na osnovu određenog broja faktora rizika.

U hirurgiji, idealan model bi trebao da bude od značaja kako za predikciju ishoda na nivou zdravstvenih ustanova, tako i na individualnom planu koji se odnosi na svakog bolesnika zasebno (1,14). U cilju adekvatnog poređenja uspešnosti operacija u različitim zdravstvenim ustanovama, kao i poređenju hirurga operatera koji je izvodio operativni zahvat, podaci koji se odnose na operativni rizik trebali bi se razmatrati kod svakog bolesnika ponaosob, jer čak i minimalne razlike koje se odnose na strukturu modela, broj i vrstu prediktora, ali i algoritam lečenja kojem je bolesnik bio podvrgnut, mogu uticati i napraviti značajnu razliku u pouzdanosti i preciznosti prediktivnog modela.

Statistički model koji vrši predikciju rizika nakon urađene hirurške intervencije sa visokim stepenom preciznosti je potreban i poželjan zbog mnogobrojnih razloga. Pomoću statističkog modela bolesniku se mogu pružiti adekvatne informacije o operativnom riziku, kao i saznanja o kratkoročnim i drugorčnim rizicima usled korišćenja alternativnog terapijskog pristupa i korelacije uspešnosti lečenja sa ciljem poboljšanja kvaliteta. Prostiije rečeno, adekvatna procena rizika u značajnoj meri

doprinosi dobijanju informisane saglasnosti za operaciju dok je stratifikacija rizika osnova za nadzor kvaliteta operacija urađenih od strane različitih hirurga, odnosno različitih zdravstvenih institucija.

Na predikciju i funkciju modela mogu da utiču mnogobrojni faktori vezani za zdravstveno stanje bolesnika, ali i za samu operaciju, s tim da se prevalencija pojedinih riziko-faktora može menjati u funkciji vremena (2). Prilikom kreiranja bodovnog sistema, prvo pitanje koje se nameće ogleda se u odabiru optimalnog broja faktora rizika koji će biti sastavni deo modela za stratifikaciju rizika. Model bi trebao biti koncizan, a broj uključenih faktora rizika sveden na minimum, ali sa ciljem da daje što tačniju predikciju (2,15,19). Ograničen broj prediktora je značajan iz mnogobrojnih razloga. Sadržajni bodovni sistemi iziskuju veći budžet i obimnije finansijske izdatke za ustanovu i zdravstveni fond, a takođe kreiraju prostor za potencijalnu opasnost od nastanka greške u svakoj fazi prikupljanja i unošenja podataka, kao i od prepletanja faktora rizika.

Još 1977. godine, kada su publikovali prvi indeks za procenu rizika, kardiohirurzi su bili svesni značaja identifikacije riziko-faktora koji utiču na postoperativni ishod. I dan danas, razmatranje operativnog rizika u kardiohirurgiji predatira ekvivalentna razmatranja u grudnoj hirurgiji za skoro dvadeset godina. EuroSCORE, kalkulator za procenu operativnog rizika u kardiohirurgiji, je u primeni još od 1988. godine, od kada je nekoliko puta i modifikovan radi bolje preciznosti (74). Potreba za uopštenim bodovnim sistemom u grudnoj hirurgiji inicijalno je prepoznata od strane Francuskog udruženja grudnih i vaskularnih hirurga koji su razvili i testirali model poznat kao *Thoracscore*. Podaci neophodni za razvoj ovog bodovnog sistema prospektivno su

Thoracscore bodovni sistem u proceni operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća

prikupljani od 2002. do 2005. godine u 59 bolnica širom Francuske od 15 183 bolesnika (15). Model je osmišljen tako da može da se koristi kod svih tipova grudno-hirurških operacija (u ispitivanom uzorku resekcije pluća rađene su kod 7 480 bolesnika, a ostatak su činile *Wedge* ekscizije benignih promena), isključujući dečiju grudnu hirurgiju (15). Nakon analize podataka od dve trećine bolesnika i logističke regresije, ustanovljeno je devet faktora koji su se pokazali kao nezavisni prediktori mortaliteta: godine starosti, pol, dispnea skor, ASA skor, procena opšteg stanja bolesnika, hitnost operacije, dijagnostička grupa, vrsta operacije i broj komorbiditeta.

Uporedo sa objavljivanjem *Thoracscore* modela, Evropsko udruženje grudnih hirurga je 2005. godine analiziralo podatke 3 426 bolesnika koji su operisani u 27 bolnica iz 14 država, i kreirali su drugi bodovni sistem za procenu rizika u grudnoj hirurgiji: *European Society Objective Score* (ESOS) (16). Ovaj bodovni sistem je pokazao zadovoljavajuću preciznost na njihovom uzorku, iako sadrži samo dve varijable – godine starosti i FEV₁. Nasuprot ovim podacima, ESOS model je, baš kao i *Thoracscore*, naišao na kritike jer se u drugim studijama pokazalo da precenjuje rizik i da ne poseduje dobar *C* indeks (AUC 0,667) (14,17,75). Objavljeno je i nekoliko radova koji su poredili ova dva modela i ukazali na njihove nedostatke. U tim radovima se navodi da *Thoracscore* i ESOS modeli imaju *C*-indeks ispod 0,75, što ukazuje da su neadekvatni prediktori mortaliteta (14,17). Dodatno je ustanovljeno da između njih postoji slaba korelacija ($r = 0,439$) (75). Najznačajnija kritika svakako jeste činjenica da skoro sve objavljene studije baziraju svoje rezultate na nedovoljnom broju ispitanika, te vrlo malom broju smrtnih ishoda, pa je shodno tome neophodna

multicentrična studija velikog uzorka pomoću čijih podataka bi se stekao bolji uvid u stvarni kvalitet i validnost ovih modela.

Tokom svojih ranih godina *Thoracscore* model je stekao značajnu popularnost i zastupljenost u nekoliko grudno-hirurških centara širom sveta. Ipak, dok bodovni sistem pronade svoj put u kliničkoj praksi, on može i zastariti. Upravo je konituiranim praćenjem *Thoracscore* modela od njegove početne primene pa do danas uviđeno da je došlo do delimičnog pada diskriminativne moći i preciznosti. U nekoliko objavljenih publikacija u skorijem vremenskom periodu ustanovljena je lošija kalibracija modela (14,17,41,42,75), što se delimično može objasniti i činjeničnim stanjem da je tokom vremena hirurška tehnika evoluirala i postigla značajno poboljšanje, da je anesteziološki pristup separatne ventilacije savremeniji i u koraku sa svetskim standardima, kao i da je preoperativna priprema bolesnika na mnogo zavidnijem nivou u odnosu na godine iza nas. Ovi kompjuterski, tehnološki, medicinski i naučni napreci uticali su do te mere da se predikcija ishoda *Thoracscore*-a dovede u pitanje. Kontradiktorna je činjenica da je mortalitet u mnogim instancama prepolovljen, iako se profil bolesnika u smislu faktora rizika signifikantno izmenio. Bolesnici koji se sada operišu imaju veći broj faktora rizika, što daje veće vrednosti *Thoracscore*-a. Ovaj efekat je u nauci poznat kao *Hawthorne* efekat, koji opisuje povećanu efikasnost, bolji kvalitet pruženih usluga i produktivnost zbog uvođenja merenja ishoda (76).

S obzirom da su dosadašnja saznanja objavljena u stručnoj medicinskoj literaturi nekonzistentna, osnovni cilj ove disertacije bio je da se istraži značaj *Thoracscore* modela u proceni operativnog rizika u našim uslovima i da se ispita potencijalni značaj

određenih prediktivnih parametara van *Thoracscore* modela, te da se ustanovi da li su oni nezavisni prediktori operativnog rizika tj. mortaliteta.

Za svakog bolesnika izračunat je *Thoracscore* i upoređen je očekivani i stvarni mortalitet. Prosečna vrednost *Thoracscore*-a iznosila je 4,7% (95% CI: 4,57-4,83), dok je stvarni mortalitet bio 2,9%. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,01$), što ukazuje da je *Thoracscore* precenio operativni rizik, te da je stvarni mortalitet na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine niži od očekivanog. *Thoracscore* je pokazao zadovoljavajuće rezultate jedino u grupi niskog rizika ($p < 0,01$), a precenio je mortalitet u grupama umerenog, visokog i veoma visokog rizika ($p < 0,05$). Da *Thoracscore* model precenjuje operativni rizik, tj. da je stvarni mortalitet manji od očekivanog, potvrđuju i podaci iz nekoliko publikovanih studija tokom proteklih godina (41,42,77). Nalazi studije koju su objavili Bradley i saradnici pokazali su da je rizik precenjen kod bolesnika koji imaju vrednosti *Thoracscore*-a ≥ 7 (42). Slične rezultate objavio je i Quadri sa saradnicima (41). Na osnovu ovih studija može se uvideti trend da *Thoracscore* model ne daje rezultate pomoću kojih je moguće precizno proceniti operativni rizik.

Nasuprot navedenim istraživanjima, Chamogeogakis i grupa autora iz Grčke testirali su *Thoracscore* na 1 675 bolesnika gde se ovaj model pokazao dobrim prediktorom za procenu operativnog rizika tj. mortaliteta. U njihovom radu potvrđena je dobra diskriminativna moć i kalibracija modela, *C* indeksa od 0,84 (78,79). Treba napomenuti da u njihov model nije uvršten dispnea skor, što je uticalo i promenilo β koeficijente preostalih varijabli, a samim tim i karakteristike modela.

S obzirom na navedene varijacije rezultata publikovanih studija, a u cilju objektivne procene stvarne vrednosti *Thoracscore* modela, idealno bi bilo da se kreiraju nacionalne baze podataka pomoću kojih bi se mogla napraviti multicentrična studija čija statistička moć bi bila veća od statističke moći bilo koje individualne studije. Ovakav projekat bi svakako imao svoja ograničenja i poteškoće u smislu nekompletnih podataka i centara koji se mogu suzdržati od predaje podataka zbog lošijih rezultata. Olakšavajuća činjenica je da su neophodne varijable za *Thoracscore* kliničke i da se upravo ti podaci prikupljaju u svakodnevnoj praksi te s toga ne oduzimaju dodatno vreme koje je u medicinskoj praksi dragoceno.

Kako je prethodno u radu objašnjeno, odlike adekvatnog modela jesu njegova diskriminativna moć i kalibrisanost. U ovoj studiji *Thoracscore* model je pokazao dobru diskriminativnu moć da označi one bolesnike koji imaju povišen operativni rizik. Prosečna vrednost *Thoracscore*-a bolesnika koji su umrli iznosila je 6,7%, dok je prosek za bolesnike koji su preživeli bio 4,5%, i ova razlika je statistički značajna ($p < 0,05$). Dodatno je izračunat *C*-indeks koji je identičan površini ispod ROC krive (Grafikon 16), a čija je vrednost 0,76 ($p < 0,05$, 95% CI: 0,63 – 0,89). Ova vrednost spada u domen dobre diskriminacije, ukazujući da *Thoracscore* ima mogućnost da razlikuje bolesnike visokog rizika od bolesnika niskog operativnog rizika. U prilog ovim rezultatima ide činjenica da je Britansko udruženje torakalne hirurgije uvrstilo *Thoracscore* u svoje najnovije vodiče za lečenje bolesnika koji imaju rak pluća, stavljajući naglasak na ulogu i mogućnost ovog modela da bolesnicima pruži objektivne informacije o potencijalnom riziku operacije, te da im olakša donošenje konačne odluke o istoj (14). To ne znači da se ovaj bodovni sistem koristi za procenu rizika smrtnog

ishoda, već služi kao alat koji bolesnicima može da pruži sliku o tome da li imaju nizak, umeren ili visok operativni rizik. Tačnije, model ima ulogu u stratifikaciji rizika, ali ne i u predikciji mortaliteta.

Da bi model zaista mogao da se primenjuje za predikciju mortaliteta, on, osim dobre diskriminativne moći, mora imati i odličnu kalibrisanost. U našim uslovima Hosmer-Lemeshow test je bio statistički značajan ($p = 0,18$) za *Thoracscore* model, što ukazuje na lošu kalibrisanost. Pregledom literature ustanovljeno je da je ovaj rezultat u skladu sa rezultatima većine autora koji takođe navode lošu kalibrisanost *Thoracscore*-a, te nemogućnost ovog modela da precizno predvidi mortalitet nakon resekcije pluća (17,75). Shodno literaturnim navodima, ali i podacima ove studije, može se zaključiti da, iako *Thoracscore* ima dobru diskriminativnu moć, neophodno je uraditi njegovu rekalkibraciju kako bi se povećala preciznost predikcije ishoda resekcija pluća.

Tokom analize rezultata ustanovljeno je da svih devet varijabli koje su uvrštene u zvanični *Thoracscore* model statistički značajno utiču na intrahospitalni mortalitet i u našim uslovima (Tabela 28).

Literaturni podaci koji direktno povezuju godine starosti i operativni rizik su brojni (3,14,46,80). U ovoj studiji bolesnici stariji od 65 godina imali su tri puta veći operativni rizik u odnosu na bolesnike mlađe od 55 godina. U skladu sa fiziologijom čoveka, starost sa sobom nosi promene organizma koje dovode do pada funkcije i nastanka bolesti. Ipak, opšte prihvaćen je stav da se hirurško lečenje ne sme bazirati isključivo na godinama starosti (81,82). Iako će stariji bolesnici imati veći predviđeni operativni rizik prema bodovnom sistemu, neophodna je pažljiva selekcija onih bez

kontraindikacija za hirurško lečenje, a koji imaju adekvatnu očekivanu postoperativnu plućnu funkciju (ppoFEV₁%) i dobro opšte zdravstveno stanje (44,50). Konsenzus jeste da kod starijih bolesnika svakako treba izbegavati ekstenzivne resekcije pluća kada god je to moguće (83,84).

Razlika u operativnom riziku među polovima opisana je u velikom broju publikovanih radova (85,86). U ovoj studiji se muški pol pokazao kao nepoželjan indikator mortaliteta. Prednosti ženskog pola možda je moguće objasniti time što je prevalencija pušenja niža u ovoj grupi bolesnika ili možda time što je starosna dob u vreme operacije kod žena manja nego kod osoba muškog pola (17). Dodatno, podaci iz istraživanja ukazuju da postoje i kliničko-histo-patološke razlike između polova koje utiču na preživljavanje i mortalitet bolesnika kod kojih je rađena resekcija pluća radi NSCLC (85-87).

U skoro svim objavljenim studijama navedeni su podaci o značajnom operativnom riziku koji sa sobom nosi pneumonektomija. U ovoj studiji je uočeno da su bolesnici kojima je rađena pneumonektomija imali tri puta veći mortalitet u odnosu na bolesnike kojima su rađene druge vrste resekcija pluća. Slični rezultati objavljeni su u najvećoj studiji o pneumonektomijama na Mayo klinici gde je raportiran postoperativni mortalitet od 11% (5,29). Ovaj procenat je statistički značajno veći od prosečne stope mortaliteta bolesnika kod kojih se vrše ostale vrste resekcija pluća (29,43). S obzirom da se pneumonektomijom otklanja celo plućno krilo, posledice na fiziologiju plućne funkcije u vidu redukcije plućnog volumena za oko 30% (3,29,87,88) svakako nisu zanemarljive. Ako uzmemo u obzir da veliki broj operisanih već poseduje neke komorbiditete koji kompromituju kardiopulmonalnu funkciju organizma (89), za očekivati je da će upravo ti bolesnici teže podneti obimnu resekciju kao što je

pneumonektomija. Nije pokazano da pneumonektomija doprinosi boljoj onkološkoj prognozi, a praćena je znatno većim morbiditetom i mortalitetom kao i mnogo lošijim kvalitetom života (43,55). Shodno ovome, većina autora smatra da je pneumonektomija nezavisan prediktivni faktor operativnog rizika i mortaliteta, te validan parametar u kreiranju bodovnog sistema iz oblasti grudne hirirgije (3,14,19,87,90). Dodatno zapažanje koje treba napomenuti jeste da dizajn *Thoracscore* modela ne pravi razliku između vrsta resekcija, osim pneumonektomije. Da li *sleeve* lobektomija nosi isti stepen rizika kao, na primer, *wedge* resekcija? Ovo pitanje svakako treba postaviti pri razvoju i usavršavanju novog bodovnog sistema u grudnoj hirurgiji.

U dva različita projekta (*European Thoracic Surgery Database Project* i *National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program*), Harpole i kolege (5) i Berrisford i saradnici (3) identifikovali su ASA skor i procenu opšteg stanja bolesnika kao nezavisne varijable koje utiču na ishod (mortalitet) grudno-hirurških operacija. Rezultati ovog istraživanja komplementarni su podacima ova dva projekta. Još 1999. godine objavljena je studija u kojoj se navodi da su ASA III i ASA IV nezavisni prediktori mortaliteta nakon resekcija pluća u cilju hirurškog lećenja NSCLC (91). Iako ASA klasifikacija nije dizajnirana da predvidi anesteziološki ili operativni rizik, sve su brojnije studije koje ukazuju da se veći ASA skor može smatrati indikatorom većeg mortaliteta (92,93). Ovaj trend moguće je sagledati sa aspekta da se danas operišu bolesnici za koje se ranije smatralo da su neoperabilni. U vreme ubrzanog tehnološkog razvoja karakteristike hirurških procedura postaju sve vrsnije, a samim tim i bezbednije. Savremeni monitoring, neprikosnovena farmakokinetika lekova za indukciju i održavanje anestezije znatno su smanjili rizik vezan za anesteziju. Ove promene dovele

su do toga da se bolesnici danas operišu u optimalnim uslovima iako je težina njihove bolesti ista ili čak veća u odnosu na vremena iza nas.

Procena opšteg stanja bolesnika oslikava ambulatorni status bolesnika; bolesnici vezani za krevet podložniji su nastanku postoperativnih komplikacija i, shodno tome, imaju veći rizik za nastanak smrtnog ishoda (88,93). Upravo kod ovih bolesnika otežana je i primena adekvatne respiratorne rehabilitacije što predstavlja dodatni rizik za morbiditet i mortalitet (93,94). Važno je napomenuti da procena opšteg stanja bolesnika i ASA skor mogu varirati na osnovu subjektivne procene lekara; kako bi se minimizirala greška, idealno je da ovu procenu izvrše iskusniji lekari koji su uključeni u preoperativnu pripremu bolesnika.

Kako je prethodno navedeno, dispnea skor je skala koja kvantifikuje nemoć povezanu sa nedostatkom vazduha tako što identifikuje nedostatak vazduha koji se javlja kada ne bi trebalo (Ocena 1 ili 2) ili tako što kvantifikuje udružena ograničenja u kretanju zbog nedostatka vazduha (Ocena 3-5). Ova skala, definisana od strane Medicinskog istraživačkog saveta, je u upotrebi više od 50 godina (95), što ukazuje na njenu vrednost u medicinskoj praksi. Zapažanje ove studije jeste da su bolesnici kojima je dodeljen dispnea skor ocene 3 ili više imali duplo veći operativni rizik. Iako je nedostatak vazduha subjektivan osećaj koji je teško objektivizirati, podaci prikupljeni upotrebom ove skale koreliraju sa merenjima plućne funkcije i fizičke kondicije (Six-Minute Walk Test – 6MWT) (50,95). Shodno tome, novije studije potstiču da se dispnea može smatrati podjednako validnim indikatorom preživljavanja, baš kao i metode koje se služe objektivnim nalazima (3,94,95).

S obzirom da se operacije u grudnoj hirurgiji smatraju visoko rizičnim (43), izvođenje istih bez pripreme bolesnika i planiranja intervencije dodaje težini rizika od

nastanka smrtnog ishoda. Iako su hitne operacije bile povezane sa znatno većim operativnim rizikom, treba napomenuti da je broj hitno operisanih bolesnika u uzorku ove studije mali te da je efekat ovog parametra blago prenaglašen. I pored toga, neosporno je da nemogućnost uzimanja detaljne anamneze, nedostatak adekvatne preoperativne pripreme i izdašano planiranje hirurške intervencije doprinose većem mortalitetu i morbiditetu (45,88,96).

Analizom rezultata uočeno je da postoji statistički značajna razlika u operativnom riziku između bolesnika kod kojih su rađene resekcije zbog benigne patologije u odnosu na one koji su imali malignitet. Činjenica da je ovaj model namenjen za procenu operativnog rizika svih resekcija pluća, neovisno da li je indikacija za operaciju benignog ili malignog karaktera, može biti potencijalni razlog za njegovu nedovoljnu tačnost. Iako je sveobuhvatan model poželjan, razlog za većinu resekcija ipak čine maligne bolesti, te je vrlo važno da model, pre svega, bude prilagođen ovim procedurama.

Rezultatima ove studije ustanovljeno je da ukupan broj komorbiditeta znatno utiče na operativni rizik. Bolesnici sa tri ili više komorbiditeta imali su 3,5 puta veći operativni rizik od bolesnika bez i jednog komorbiditeta. Da prisustvo hroničnih, sistemskih oboljenja ukazuje na manju stopu preživljavanja operisanih bolesnika potvrdili su rezultati brojnih publikovanih radova (17,90,97). Ipak, treba imati u vidu da prognostički uticaj individualnih komorbiditeta varira, pa tako bolesnik koji na primer ima ishemijsku bolest srca nije jednak bolesniku koji ima HOBP. Kako je broj hroničnih oboljenja odraz celokupnog fiziološkog stanja bolesnika, neosporno je da su operativni rizik i relevantni komorbiditeti u direktnoj korelaciji (97-99).

Pored faktora koji su prvobitno uključeni u *Thoracscore*, u ovoj studiji predložena su dodatna tri faktora koja su razmatrana kao potencijalni indikatori za procenu operativnog rizika. Poznato je da faktori rizika koji se odnose na plućnu funkciju, kao npr. forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1), mogu imati značajan uticaj na postoperativno stanje bolesnika (20,46,100). Iz toga proizilazi sasvim logična pretpostavka da upravo ovaj faktor može imati značajnu prediktivnu vrednost u proceni operativnog mortaliteta. Do ovog zaključka se donekle može doći i intuitivno budući da je smanjenje FEV_1 odraz nekog patološkog procesa u plućima, te lošije plućne funkcije koja može da kompromituje postoperativni tok i ishod. U brojnim literaturnim izvodima je ustanovljeno da je upravo smanjen FEV_1 povezan sa povišenim mortalitetom (73,88,90,101-103). U sklopu ove disertacije pokazano je da vrednost FEV_1 značajno utiče na ishod operacije, te se smatra nezavisnim prediktorom koji je uključen u lokalni model za procenu operativnog rizika u grudnoj hirurgiji. Ipak, treba navesti da je u tek nekoliko studija zabeleženo da se mortalitet progresivno povećavao sa smanjenjem FEV_1 , ali da nije dosegao nivo statističke značajnosti (103).

Drugi faktor koji nije uvršten u *Thoracscore* model, a koji je razmatran u ovom radu jeste reoperacija. Tokom proteklih pet decenija evolucija grudne hirurgije u smislu razvoja minimalno invazivnih tehnika, napredovanja hirurške tehnologije i biomaterijala, ali i tehnike izolacije pluća, dovela je do ozbiljnog pomaka u grudno-hirurškoj praksi (29,43). Neke tehnike koje su se ranije izvodile napuštene su, dok se brojne druge procedure danas izvode pomoću minimalno invazivnih tehnika. Nadalje, agresivno hirurško lečenje za lokalno proširene karcinome pluća je olakšano primenom neoadjuvantne terapije (29). Sve ovo je dovelo do manjeg broja reoperacija u grudnoj

hirurgiji (104,105). Prema navodima publikovanih studija, mortalitet reoperisanih bolesnika kreće se između 13,3 i 37,7% i znatno se razlikuje od prosečnog mortaliteta u grudnoj hirurgiji (90,105). Rezultati ove studije idu u prilog navedenom jer je analizom ustanovljeno da postoji statistički značajna razlika između operativnog rizika bolesnika koji su reoperisani u odnosu na one koji nisu. U literaturi se navodi izuzetno veliki rizik, čak i do 50% (64), od letalnog ishoda kod tzv. ‘*completion*’ pneumonektomije (pneumonektomija čiji je cilj da se odstrani preostali deo tkiva koji nije uklonjen tokom prethodne parcijalne resekcije pluća). S toga se svakom bolesniku kod kojeg će se vršiti reoperacija treba prići sa oprezom, te objektivnom slikom o potencijalnom riziku.

Kao što je već navedeno, tokom poslednjih dvadeset godina došlo je do razvoja i kontinuirane primene minimalno invazivnih video-asistiranih torakoskopskih intervencija (43,71). Usavršavanje i sve učestalija primena VATS tehnike doveli su do smanjenja apsolutnog broja bolesnika koji se izlažu klasičnoj torakotomiji. Dasai i saradnici su analizom podataka 27 451 bolesnika pokazali da je VATS povezan sa znatno nižim mortalitetom u odnosu na torakotomiju (1,3% u odnosu na 2,5%, $p < 0,001$) (106). Rezultati ove disertacije u skladu su sa njihovim rezultatima jer takođe ukazuju na statistički značajnu razliku između ova dva hirurška pristupa ($p < 0,01$). Ovaj trend se podudara sa većom stopom preživljavanja i kraćom hospitalizacijom nakon VATS procedura u odnosu na torakotomiju (70,107,108).

Uvrštavanje FEV₁, reoperacije i hirurškog pristupa kao faktora rizika u lokalni model je dovelo do poboljšanja u smislu C statistike (AUC 0,85) u poređenju sa originalnim *Thoracscore* modelom (AUC 0,76).

S obzirom da se u većini grudno-hirurških centara godišnje se uradi manje od 300 operacija (56), grudni hirurzi mogu da usvoje već postojeći model za procenu rizika, da rekaliبریšu isti, ili da razviju sasvim novi interni model koji će se bazirati na osnovu njihovog dosadašnjeg iskustva i koji će biti adaptiran u odnosu na njihovu populaciju bolesnika. Pošto *Thoracscore* nije uniformno prihvaćen kao validan, a kreacija potpuno novog modela za procenu rizika zahteva dodatne napore i vreme, najlakša i najpristupačnija opcija jeste rekaliبرacija *Thoracscore* modela u odnosu na uspešnost određene bolnice koristeći sledeću formulu (15,45) za očekivani mortalitet:

Očekivani mortalitet = (vrednost logističkog *Thoracscore* modela x prosečni mortalitet bolnice) / prosečna vrednost logističkog *Thoracscore* modela.

Kao i u većini institucija koje su testirale *Thoracscore*, ovaj model nije bio usaglašen ni sa stvarnim mortalitetom resekcija pluća na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Prepoznavajući nedostatke *Thoracscore*-a, izvršena je rekaliبرacija i izračunati su novi β koeficijenti za originalnih devet parametara, kao i za tri nova prediktivna faktora. Ovim putem je kreiran lokalni model za procenu operativnog rizika nakon resekcije pluća. Poredeći stvarni mortalitet na Klinici za grudnu hirurgiju sa mortalitetom predviđenim od strane lokalnog modela (2,9% u odnosu na 3,5%, 95% CI: 3,37-3,63) ustanovljeno je da između njih postoji bolja usaglašenost ($r = 0,88$) nego što je usaglašenost stvarnog mortaliteta Klinike i *Thoracscore* modela ($r = 0,62$). Iako ova studija oslikava rezultate jednog centra, oni daju dodatnu težinu argumentu da se populacija bolesnika koji se operišu u Srbiji prosto razlikuje od populacije operisanih bolesnika u Francuskoj na osnovu čijih podataka je razvijen *Thoracscore*, te zbog toga postoji potreba za kreiranjem sopstvenog

bodovnog sistema. I drugi grudno-hirurški centri su započeli istraživanja u cilju pronalaska bodovnog sistema koji će imati odgovarajuće performanse u datoj populaciji. Poullis i saradnici predlažu dizajniranje i validaciju modela bodovnog sistema koji kombinuje prediktivne faktore iz *Thoracscore*-a sa drugim faktorima koji se tokom istraživanja pokazuju kao nezavisni prediktori mortaliteta (14). Ovi nalazi idu u prilog sugestijama iz studije koju su objavili Powell i kolege, a koji predlažu adaptaciju postojećeg modela lokalnoj sredini ili formulisanje potpuno novog modela sve do kreiranja modela koji će imati sveobuhvatnu internacionalnu primenu (46).

Kao što je to slučaj u skoro svim istraživanjima, i ova studija ima svoja ograničenja. Ona se ogledaju u tome da *Thoracscore* model prati intrahospitalni mortalitet, iako je evidentna činjenica da određeni broj bolesnika umre tek nakon otpusta. U skladu sa tim idu i faktori vezani za postoperativni period, koji svakako utiču na rizik mortaliteta, a koje nije moguće predvideti ni obuhvatiti jednim bodovnim sistemom za procenu operativnog rizika. U tom smislu, nijedan model za procenu operativnog rizika neće biti idealan, ali ovaj nedostatak gubi na značaju kada se uporedi sa potencijalnim benefitima koje upotreba bodovnog sistema može da pruži zdravstvenom sistemu.

Primenom bodovnog sistema se može postići adekvatna informisanost bolesnika o potencijalnom i stvarnom riziku koji nosi određena hirurška intervencija, a bolesniku se pružiti mogućnost za objektivnim informisanim pristankom za određenu proceduru (hiruršku intervenciju). Takođe, statistički model doprinosi odluci za pristanak određenoj hirurškoj intervenciji u situacijama kada potencijalni benefit od operacije nadmašuje potencijalni rizik. Komunikacija između lekara i bolesnika je na ovaj način unapređena, indikacije za operativni zahvat se lakše postavljaju, te se u mnogome

doprinosi unapređenju kvaliteta medicinskih usluga. Unapređenje pruženih zdravstvenih usluga koje bi vodile poboljšanju zdravstvenog stanja lečenih upravo i jeste glavni cilj i svrha bodovnog sistema.

Nakon svega iznetog, odgovor na pitanje zašto *Thoracscore* danas ne daje preciznu predikciju intrahospitalnog mortaliteta je jasan. Iako je model razvijen na podacima velikog broja bolesnika, a njegova validnost ispitana nekoliko puta, ovaj model nije značajno manji od njegove prvobitne verzije bez obzira što se struktura bolesnika i operativne tehnike kontinuirano menjaju. Populacija bolesnika koja se danas operiše starija je od one od pre deset godina, sa većim brojem komorbiditeta. Na osnovu ovoga, operativni rizik bi, teoretski, trebao biti u porastu. Ali, upotreba minimalno invazivnih tehnika, kao i sve učestalija primena limitiranih anatomske resekcije, rezultirala je boljim ishodima, te sve nižim stopama mortaliteta. Imajući ovo u vidu, zar *Thoracscore* ne bi trebao da se razvija u skladu sa ovim trendovima? Zašto kardiohirurgija ide u korak sa razvojem i savremenim načelima medicinske prakse, dok grudna hirurgija, kao jednako značajna grana hirurgije, zaostaje skoro dvadeset godina? Posmatrajući kardiohirurški EuroSCORE, može se zaključiti da su evaluacija i podešavanje jednog bodovnog sistema ključni kako bi model ostao relevantan i u skladu sa vremenom. Za sada se *Thoracscore* može koristiti za stratifikaciju rizika, ali ne i za donošenje odluke o hirurškom lečenju, kao ni za individualnu predikciju mortaliteta. Ipak, kreiranjem i upotrebom bodovnog sistema kao što je *Thoracscore*, prepoznata je potreba za izradom odgovarajućeg modela za procenu rizika u grudnoj hirurgiji i otvorena su vrata ka daljim istraživanjima u cilju definisanja i usavršavanja istog.

6. ZAKLJUČCI

1. *Thoracscore* model za procenu operativnog rizika pokazuje dobru diskriminativnu moć da označi one bolesnike koji imaju povećani operativni rizik.
2. *Thoracscore* model ne poseduje dobru kalibraciju i ne vrši preciznu predikciju operativnog rizika nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća, tj. predviđeni i stvarni mortalitet se statistički značajno razlikuju.
3. *Thoracscore* model pokazuje zadovoljavajuće rezultate jedino u grupi niskog rizika, a precenjuje mortalitet u grupi umerenog, visokog i veoma visokog rizika.
4. Stvarni operativni rizik nakon anatomske i neanatomske resekcije pluća na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine niži je od očekivanog.
5. Postoji potreba za rekalkulacijom *Thoracscore* modela u cilju povećanja preciznosti predikcije operativnog rizika nakon resekcije pluća.
6. Postoje faktori rizika koji nisu uključeni u *Thoracscore* model, a koji statistički značajno utiču na ishod grudno-hirurške operacije i mogu se smatrati nezavisnim prediktorima ishoda operacije. To su sledeći faktori rizika: forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁), reoperacija i hirurški pristup.
7. Interni model za procenu operativnog rizika bi bio od velike koristi u svakodnevnom kliničkom radu, budući da bi oslikavao realno stanje populacije u kojoj je razvijen i vršio preciznu predikciju operativnog rizika.

7. LITERATURA

1. Ganai S, Ferguson MK. Can we predict morbidity and mortality before an operation? *Thorac Surg Clin.* 2013;23(3):287-99.
2. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, Rowan KM, Grocott MP. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiol.* 2013;119(4):959-81.
3. Berrisford R, Brunelli A, Rocco G, Treasure T, Utley M. The European Thoracic Surgery Database project: modeling the risk of inhospital death following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:306-11.
4. Mechanic, D. Rethinking medical professionalism: The role of information technology and practice innovations. *Milbank Quarterly.* 2008;86(2):327–58.
5. Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(5):969-79.
6. Goldzweig CL, Towfigh A, Maglione M, Shekelle PG. Costs and benefits of health information technology: new trends from the literature. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(2):w282-93.
7. Aravind M, Chung K. Evidence-based medicine and hospital reform: Tracing origins back to Florence Nightingale. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(1):403–9.
8. Rafferty AM, Wall R. Re-reading Nightingale: Notes on Hospitals. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(9):1063-5.
9. Brand RA. Biographical sketch: Ernest Amory Codman, MD (1869-1940). *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(6):1775-7.

10. Dervishaj O, Wright KE, Saber AA, Pappas PJ. Ernest Amory Codman and the End-result System. *Am Surg.* 2015 Jan;81(1):12-5.
11. MacLure K, Paudyal V, Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic? *Int J Clin Pharm.* 2016;38(3):685-94.
12. Lecky F, Woodford M, Edwards A, Bouamra O, Coats T. Trauma scoring systems and databases. *Br J Anaesth.* 2014;113(2):286-94.
13. Kahloul M, Bouida W, Boubaker H, Toumi S, Grissa MH, Jaafar A, et al. Value of anatomic and physiologic scoring systems in outcome prediction of trauma patients. *Eur J Emerg Med.* 2014;21(2):125-9.
14. Poullis M, McShane J, Shaw M, Woolley S, Shackcloth M, Page R, et al. Prediction of in-hospital mortality following pulmonary resections: improving on current risk models. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(2):238-42.
15. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracscore): Risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):325-32.
16. Brunelli A, Varela G, Van Schil P, Salati M, Novoa N, Hendriks J, et al. Multicentric analysis of performance after major lung resections by using the European Society Objective Score (ESOS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:284-8.
17. Sharkey AJ, Ariyaratnam P, Belcher E, Kendall S, Naidu B, Parry W. Thoracscore and European society objective score fail to predict mortality in a United Kingdom multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):131.

18. Brunelli A, Morgan-Hughes NJ, Refai M, Salati M, Sabbatini A, Rocco G. Risk-adjusted morbidity and mortality models to compare the performance of two units after major lung resections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):88-96.
19. Chang M, Mentezer S, Colson Y, Linden P, Jaklitsch S, Lipsiyz S, et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):850-6.
20. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132; 161S-177S.
21. Altman D. Relation between two continuous variables. In: Altman D, editor. *Practical Statistics for Medical Research*, 2 ed. London: Chapman and Hall/CRC; 2015, p. 277-318.
22. Altman D. Relation between several variables. In: Altman D, editor. *Practical Statistics for Medical Research*, 2 ed. London: Chapman and Hall/CRC; 2015, p. 325-57.
23. Taktak AF, Eleuteri A, Lake SP, Fisher AC. A web-based tool for the assessment of discrimination and calibration properties of prognostic models. *Comput Biol Med.* 2008;38(7):785-91.
24. Kramer AA, Zimmerman JE. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2052-6.
25. Kipnis P, Liu V, Escobar GJ. Accuracy of hospital standardized mortality rates: effects of model calibration. *Med Care.* 2014;52(4):378-84.

26. Stoltzfus JC. Logistic regression: a brief primer. Acad Emerg Med. 2011;18(10):1099-104.
27. Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. Methods Mol Biol. 2007;404:273-301.
28. Pourhoseingholi M, Baghestani A, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2012;5(2):79–83.
29. Shields T, LoCicero J, Reed C, Feins R. Pulmonary resections. In: Shields T, editor. General Thoracic Surgery, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009, p. 391-560.
30. Madani A, Ferri L, Seely A. Preoperative evaluation of the thoracic patient. In: Madani A, editor. The Pocket Manual of General Thoracic Surgery. Springer International Publishing; 2015, p. 1-13.
31. Slinger P, Darling G. Preanesthetic Assessment for Thoracic Surgery. In: Slinger P, editor. Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery, 2011 ed. New York: Springer; 2011, p. 11-31.
32. Slinger PD, Johnston MR. Preoperative assessment: an anesthesiologist's perspective. Thorac Surg Clin. 2005;15:11–25.
33. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G. A new test and graphical tool to assess the goodness of fit of logistic regression models. Stat Med. 2016;35(5):709-20.
34. Pavan Kumar VV, Duffull SB. Evaluation of graphical diagnostics for assessing goodness of fit of logistic regression models. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2011;38(2):205-22.
35. Paul P, Pennell ML, Lemeshow S. Standardizing the power of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test in large data sets. Stat Med. 2013;32(1):67-80.

36. Blizzard L, Hosmer DW. Parameter estimation and goodness-of-fit in log binomial regression. *Biom J.* 2006;48(1):5-22.
37. Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr.* 2011;48(4):277-87.
38. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627-35.
39. O'Neill S, Wigmore SJ, Harrison EM. Debate: should we use variable adjusted life displays (VLAD) to identify variations in performance in general surgery? *BMC Surg.* 2015;15:102.
40. Steiner SH, Woodall WH. Debate: what is the best method to monitor surgical performance? *BMC Surg.* 2016;16:15.
41. Qadri SSA, Jarvis M, Ariyaratnam P, Chaudhry MA, Cale ARJ, Griffin, S, et al. Could Thoracoscore predict postoperative mortality in patients undergoing pneumonectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):864-9.
42. Bradley A, Marshall A, Abdelaziz M, Hussain K, Agostini P, Bishay E, et al. Thoracoscore fails to predict complications following elective lung resection. *Eur Respir J.* 2012;40:1496-501.
43. Kozower B, Patterson A. Surgical management of non-small cell lung cancer. In: Pearson F, editor. *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*, 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008, p.765-80.
44. Sawabata N, Nagayasu T, Kadota Y, Goto T, Horio H, Mori T, et al. Risk assessment of lung resection for lung cancer according to pulmonary function: republication of systematic review and proposals by guideline committee of the

- Japanese association for chest surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(1):14-21.
45. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2012;255(4):696-702.
46. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax.* 2013;68(9):826-34.
47. Pass HI. Medical registries: continued attempts for robust quality data. *J Thorac Oncol.* 2010;5:S198-9.
48. Salati M, Brunelli A, Dahan M, Rocco G, Van Raemdonck DE, Varela G, et al. Task-independent metrics to assess the data quality of medical registries using the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:91-8.
49. Brunelli A, Varela G, Berrisford R, Rocco G. Audit, quality control, and performance in thoracic surgery—a European perspective. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:387-93, vii.
50. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
51. Silvestri GA and Spiro SG. Carcinoma of the bronchus 60 years later. *Thorax.* 2006;61(12):1023–8.

52. Horn L, Johnson D, Evarts A, Graham and the First Pneumonectomy for Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3268-75.
53. Cicėnas S, Jackevičius A, Aškinis R, Krasauskas A, Šileika N, Samalavičius N, et al. Methods of main bronchus stump closure and incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomies for lung cancer (a retrospective single center review). *Acta Med Litu.* 2013;20(4):183-9.
54. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 2012;4(4):128–34.
55. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. British Thoracic Surgery and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010;65(Suppl III):iii1-27.
56. Boffa D.J., Allen M.S., Grab J.D., Gaissert H.A., Harpole D.H., Wright C.D. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):247-54.
57. Pettiford BL, Schuchert MJ, Santos R, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2007;17(2):175-90.
58. Oskarsdottir GN, Halldorsson H, Sigurdsson MI, Fridriksson BM, Baldvinsson K, Orrason AW, et al. Lobectomy for non-small cell lung carcinoma: a nationwide study of short- and long-term survival. *Acta Oncol.* 2017;56(7):936-42.

59. Kim AW, Faber LP, Warren WH, Shah ND, Basu S, Liptay MJ. Bilobectomy for non-small cell lung cancer: a search for clinical factors that may affect perioperative morbidity and long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):606-11.
60. Pagès PB, Mordant P, Renaud S, Brouchet L, Thomas PA, Dahan M, et al. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(1):184-95.
61. Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, Gaissert HA, Donahue D, Lanuti M, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasms. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1574-82.
62. Riquet M, Mordant P, Pricopi C, Legras A, Foucault C, Dujon A, et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):876-81.
63. Pricopi C, Mordant P, Rivera C, Arame A, Foucault C, Dujon A, et al. Postoperative morbidity and mortality after pneumonectomy: a 30-year experience of 2064 consecutive patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(3):316-21.
64. Chataigner O, Fadel E, Yildizeli B, Achir A, Mussot S, Fabre D, et al. Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(5):837-43.
65. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:675–9.
66. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Hörth W, Stremmel C, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result

- in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(4):728-34.
67. Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ, Decker RH, Soulos PR, Cramer LD, et al. Characteristics associated with the use of nonanatomic resections among Medicare patients undergoing resections of early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012 Sep;94(3):895-901.
68. DeCamp M, Jr., McKenna R, Jr., Deschamps C, Krasna M. Lung Volume Reduction Surgery. Technique, Operative Mortality, and Morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):442-6.
69. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk NP, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:11-8.
70. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:366-78.
71. Sakuraba M, Miyamoto H, Oh S, Shiomi K, Sonobe S, Takahashi N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(5):614-7.
72. Aylin P, Bottle A, Majeed A. Use of administrative data or clinical databases as predictors of risk of death in hospital: comparison of models. *BMJ.* 2007;334(7602):1044.

73. Brunelli A, Berrisford RG, Rocco G, Varela G. The European Thoracic Database project: composite performance score to measure quality of care after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:769-74.
74. Nashef S, Roques F, Linda D, Sharples L, Nilsson J, Smith C et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-45.
75. Barua A, Handagala S, Socci L, Barua B, Malik M, Johnstone N, et al. Accuracy of two scoring systems for risk stratification in thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5): 556–9.
76. McCambridge J, Witton J, Elbourne D. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):267–77.
77. Thangakunam B, Samuel J, Ibrahim B, Aitchison D. Lack of Utility of Thoracoscore in Evaluating Fitness for Surgery in Lung Cancer. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2015;57(1):13-5.
78. Chamogeorgakis T, Toumpoulis I, Tomos P, Ieromonachos C, Angouras D, Georgiannakis E, et al. External validation of the modified Thoracoscore in a new thoracic surgery program: prediction of in-hospital mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):463-6.
79. Chamogeorgakis T, Connery CP, Bhora F, Nabong A, Toumpoulis IK. Thoracoscore predicts midterm mortality in patients undergoing thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):883-7.
80. Agarwal M, Brahmanday G, Chmielewski GW, Welsh RJ, Ravikrishnan KP. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and

- II) non-small cell lung cancer after surgical resection. *Lung Cancer*. 2010;68(3):398-402.
81. Sigel K, Bonomi M, Packer S, Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1912-7.
82. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, Groth SS, Virnig BA, Tuttle TM, et al. Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(6):1314-23.
83. Voltolini L, Rapicetta C, Ligabue T, Luzzi L, Scala V, Gotti G. Short- and long-term results of lung resection for cancer in octogenarians. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009;17(2):147-52.
84. Wang Y, Wu N, Zheng Q, Wang J, Yan S, Li S, et al. Prediction of Surgical Outcome by Modeling Based on Risk Factors of Morbidity After Pulmonary Resection for Lung Cancer in Older Adults. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):971-8.
85. Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(4):807-12.
86. Hsu LH, Chu NM, Liu CC, Tsai SY, You DL, Ko JS, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer*. 2009;66(2):262-7.
87. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(3):490-7.

88. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):875-81.
89. Brunelli A. Risk assessment for pulmonary resection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;22(1):2-13.
90. Bernard A, Rivera C, Pages PB, Falcoz PE, Vicaut E, Dahan M. Risk model of in-hospital mortality after pulmonary resection for cancer: a national database of the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (Epithor). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:449-58.
91. Curatolo C, Goldberg A, Maerz D, Lin HM, Shah H, Trinh M. ASA physical status assignment by non-anesthesia providers: Do surgeons consistently downgrade the ASA score preoperatively? *J Clin Anesth.* 2017;38:123-8.
92. Visnjevac O, Davari-Farid S, Lee J, Pourafkari L, Arora P, Dosluoglu HH, et al. The effect of adding functional classification to ASA status for predicting 30-day mortality. *Anesth Analg.* 2015;121(1):110-6.
93. West H, Jin J. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):998.
94. Chesterfield-Thomas G, Goldsmith I. Impact of preoperative pulmonary rehabilitation on the Thoracoscore of patients undergoing lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(5):729-32.
95. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin JM, Dury S, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:61.

96. Limmer S, Unger L, Czymek R, Kujath P, Hoffmann M. Emergency thoracic surgery in elderly patients. *JRSM Short Rep.* 2011;2(2):13.
97. Lüchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Mellemegaard A, Møller H. The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3386-95.
98. Gould G, Pearce A. Assessment of suitability for lung resection. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2006;6(3):97-100.
99. Poonyagariyagorn H, Mazonne PJ. Preoperative Evaluation of Lung resection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:271-84.
100. Wilson H, Gammon D, Routledge T, Harrison-Phipps K. Clinical and quality of life outcomes following anatomical lung resection for lung cancer in high-risk patients. *Ann Thorac Med.* 2017;12(2):83-7.
101. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):927-34
102. Linden PA, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Lukanich J, Mentzer S, et al. Lung resection in patients with preoperative FEV1<35% predicted. *Chest.* 2005;127:1984-90.
103. Trzaska-Sobczak M, Skoczyński S, Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014;11(3):278–82.
104. Foroulis CN, Kleontas A, Karatzopoulos A, Nana C, Tagarakis G, Tossios P, et al. Early reoperation performed for the management of complications in patients

- undergoing general thoracic surgical procedures. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 1:S21-31.
105. Yang Y, Gao W, Zhao H, Yang Y, Shi J, Sun Y, et al. Risk factors and consequences of perioperative reoperation in patients undergoing pulmonary resection surgery. *Surgery.* 2016;159(2):591-601.
106. Desai H, Natt B, Kim S, Bime C. Decreased In-Hospital Mortality after Lobectomy Using Video-assisted Thoracoscopic Surgery Compared with Open Thoracotomy. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(2):262-6.
107. Rodgers-Fischl PM, Martin JT, Saha SP. Video-Assisted Thoracoscopic versus Open Lobectomy: Costs and Outcomes. *South Med J.* 2017;110(3):229-33.
108. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(4):976-81.

“To laugh often and much;

To win the respect of intelligent people and the affection of children;

To earn the appreciation of honest critics and endure the betrayal of false friends;

To appreciate beauty, to find the best in others;

To leave the world a bit better;

To know even one life has breathed easier because you have lived.

This is to have succeeded.”

